

①日本国特許庁

①特許出願公開

公開特許公報

昭53—41415

⑤Int. Cl.²

識別記号

⑥日本分類

庁内整理番号

④公開 昭和53年(1978)4月14日

C 07 D 451/00

30 C 2

7057—44

C 07 D 453/00

16 E 62

6736—44

C 07 D 455/00

16 E 63

6736—44

C 07 D 457/00

16 E 64

6736—44

C 07 F 9/56 //

30 H 52

5727—44

A 61 K 31/475

ADU

30 G 133.321

6617—44

A 61 K 31/485

ADU

30 G 133.323

6617—44

A 61 K 31/49

ADU

30 G 133.324

6617—44

A 61 K 31/675

ADU

30 G 153

6617—44

発明の数 1

審査請求 未請求

(全34頁)

④新規制癌剤の製法

②特 願 昭52—76425

②出 願 昭52(1977)6月27日

優先権主張 ③1976年6月28日④オーストリア国(A T)④A4728/76

⑦発 明 者 バシリイ・ノビシキ

オーストリア国1160ウィーン・
アルネトガツセ70 '6

⑦出 願 人 バシリイ・ノビシキ

オーストリア国1160ウィーン・
アルネトガツセ70 6

⑦代 理 人 弁理士 砂川五郎 外1名

明 細 各

1. 発明の名称

新規制癌剤の製法。

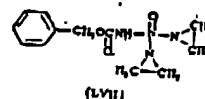
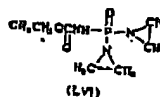
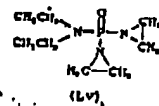
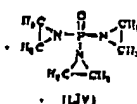
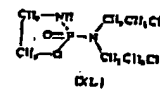
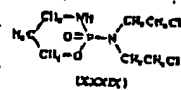
2. 特許請求の範囲

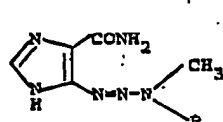
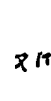
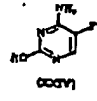
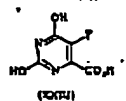
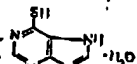
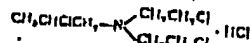
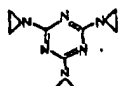
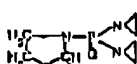
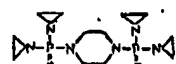
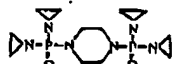
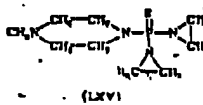
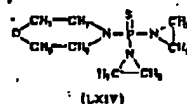
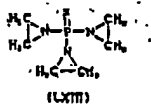
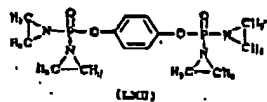
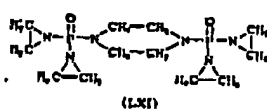
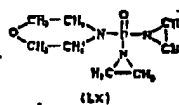
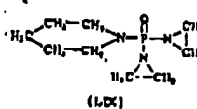
(1). 場合により自体抗癌作用を有しているもよいアルカロイド、好ましくはフルマル化剤、代謝拮抗剤及び抗癌効果並びに他の重要な有用な化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩を要し、その際塩基アオキ酸-トリ-(N-アンギナリノール)-エチルアミド、アオキ酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ヘンペリノール-エチルアミド及びクサノオウからの結合イソキノリン系-アルカロイドのN,N',N'-トリエチレンアオキ酸アミド誘導体は使用し得ることを特徴とする新規制癌剤の製法。

(2). アルカロイドとして、コフテシン、ステロピン、ベルベリン、プロトピン、プロクリプトピン、スバルタイン、ユリチン、ケリジメリン、オキニギナリン、サンギナリン、デヒドロサンギナリン、ケリトニン、ホモケリトニン、メトキケリトニン、

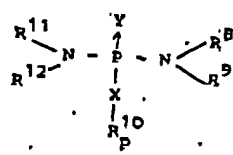
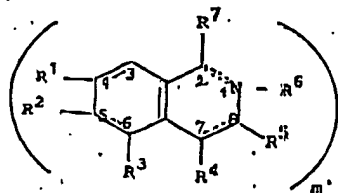
ケレリスリン、ケリルタン、ウィンブラスタン、コルキシン、コルキセイン、デスアセチル-N-メチルコルマニンのうち1種を使用する特許請求の範囲を1項記載の製法。

(3) 他の制癌剤として、



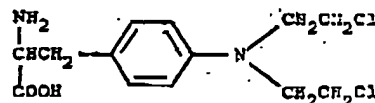
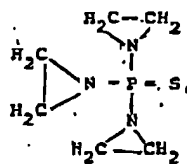
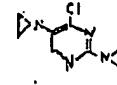
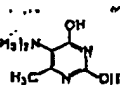
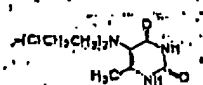
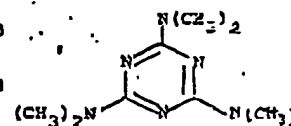


(4). 一般式 (I):




(D)

空栗ロスト (Stick stuff lost)、スプロホスファート、
トリウムリコン、フロラムゲニル、ブサルファン

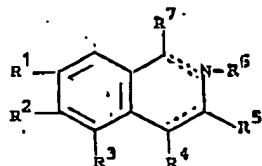
CCN(NCCc1ccc(cc1)C(=O)NC(C)C)C

$n=2$ の場合、 R^2 IT $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、、

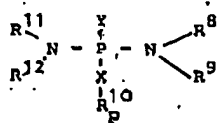
にトアレンジオキソを基と見做し得る。R⁶は水素、
 二つの結合している炭素原子と炭素、場合により
 合計又は一部分脱水素したアニリン基又はアタリ
 基を形成し、二つのメチル、エトキソ又はベン
 ジルメチルで置換され得る。その際 R⁶は
 H 又は O 又は CH₂-CO-CH₂-を介して結合し
 得る。環系を基と見做し、R⁶は CH₃ を基と見做し、1, 2
 は R⁶の位置、8 位は二重結合が存在して
 いる。R⁶は R⁶の位置、二つの結合している炭素
 原子と炭素原子と炭素、場合により一部分脱水素
 したベンゼン環系にアタリ基を形成し、
 二つの環系メチル基、オキソ基、メチル基又は
 ジルメチル基で置換され得る。その際 C-N
 結合は 1, 2-位に存在し得る。R⁶は R⁶
 は水素を基と見做し、R⁶ + R⁷ 又は R⁶ + R⁷ は -CH₂-CH₂-
 を基と見做し、Y = S、X = N 又は p = 2 の場合、R⁶
 は -CH₂-CH₂、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- 又は
 -CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂- を基と見做し、Y = S、X = O、
 n = 2 の場合、R⁶ は -CH₂-CH₂-、、

-15-

その、薬理学的に許容する酸との塩を形成する
 塩、一般式 (I)



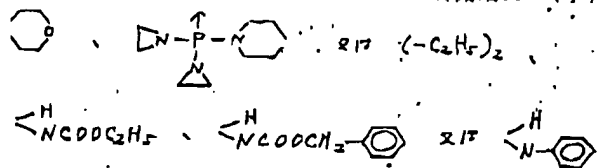
【式中 R¹ ~ R⁷ は前記のものを見做す】アルカロイド
 またはその塩を一般式：

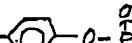




【式中 X、Y、p 及び R⁸ ~ R¹² は前記のものを見做す】
 の化合物と反応させ、反応生成物を場合に依り塩
 に変えることを特徴とする。

塩は、実際には、自体充分水溶性であ
 って、従って充分水溶性の塩を生ずる生理學
 的に許容の酸を用いて実施することができる。
 経済的理由から、塩酸を使用し、それにより得
 らる塩酸塩を生ずることが有利である。

-17-



を基と見做し、Y = S、X = O、n = 1 の場合、
 R⁶ は  を基と見做し、Y = O、X = N、

n = 1 の場合、R⁶ は -CO- を基と見做し、Y
 = O、X = N、n = 2 の場合、R⁶ は  を

基と見做し、Y = O、X = O、n = 1 の場合、R⁶ 及
 R⁷ はそれぞれ -CH₂-CH₂-Cl を基と見做し、R⁶ は水
 素を基と見做し、R⁶ + R⁷ は -CH₂-CH₂- 又は
 -CH₂-CH₂-CH₂- を基と見做し、Y = S、X = N、p = 1
 の場合、R⁶ は -CH₂-CH₂- を基と見做す。但しアタリ
 酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エタラミド、ア
 タリ酸-ジ-(エタレンイミド)-N-ベルベリノール-エ
 タラミド並びにクサノオウの縮合イソキノリン
 系アルカロイドの N, N', N''-トリエタレンジオキソア
 ミド誘導体を除くアルカロイドの誘導体及び

-16-

本発明により得られる新規アルカロイド-ア
 タリ酸アミド-塩は、制初胎作用及び他の薬理
 作用の点で対応する塩基とは異なる。しかし、
 本発明による化合物は、その若くは低分子水溶性
 のため容易にかつ正確に計量でき、従来必
 ず使用された有毒溶剤に基づく有害な副作用を
 生じない。

式 (II) のアルカロイド塩としては、ベルベリン、
 サンギナリノールの塩、特に塩、並びにクサノオウ
 のアルカロイドの塩が該当する。

本発明方法は、アルカロイド塩を制初胎剤と
 好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高い温度
 で反応させることにより実施される。しかし、
 アタリアルカロイド塩基とアタリ酸アミドと反応させ、
 その後反応生成物を塩に変えることができる。
 制初胎剤とアルカロイドとの化合物を有毒溶剤
 中でその部屋や所望の酸と反応させることが有利であ
 り、その際塩酸後、その部屋の塩が生ずるが、
 また水或いは酸水溶液と撹拌することにより水溶液
 中に抽出することになる。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明は
 これに限定されるものではない。

-18-

例 1

160mg (0.453mmol) の ケリドニン(2-
×4ル-3'ヒドロキシ-7,8;6,7-ビス-×4レン
ジオキシ-1,2,3,4,3',4'-ヘキサヒドロ-(+ト
-1,2';3,4-イソヒリン)) 融点 135°C) と
120mg (0.634mmol) の 4オホスホル酸
アミドとを 16ml の ベンゾールに溶かし、この溶
液を逆流冷却器を付したコルベツ中で 2 時間蒸
餾する。この混合物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未
反応の原料を除去する。黄色結晶物として 250mg
の 4オホスホル酸トリ-(N ケリドニール)-エ
チルアミドが得られる。収率 17.86 重量% (対
理論値) 融点 121~123°C。

(3モル ケリドニン + 1モル 4オホス
ホル酸アミド)

分析値

 $C_{16}H_{25}N_6O_5PS$ として

計算値 S 2.45, P 2.37, N 6.44 H 5.79

C 60.82%

実験値 C 61.14, 61.32; H 5.76, 5.77

-19-

エーテル中両結晶 融点 75~79 (3:1)

実験値 C 62.69; N 5.37, N 6.55

例 2

50mg (0.15mmol) の ユロアジンと 90mg (0.48mmol) の 4オホスホル酸アミドとを
70ml ジオキサン中で逆流冷却器を付した
コルベツ中で 2 時間煮沸した。この混合
物を活性炭で脱色し、溶剤を真空中 10mmHg で
といた。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムで
洗い 27mg の トリホスホル酸-ジ-(エチル
イミド)-N-ヘキサヒドロ-1,2-エチルアミドが黄
白色の結晶形で得られる。収率 理論値に比し
22.5%。

分析値 $C_{25}H_{27}N_6O_5PS$ として

計算値 C 57.02, H 5.16, N 10.64,

P 5.88, S 6.08%

実験値 C 56.98, H 5.11, N 10.37,

P 5.64, S 6.00%

例 4

300mg (0.709mmol) の L-スハルティンと

特開 53-41415 (6)

N 5.94, 5.83; S 2.39, 1.89; P 2.40, 2.29%

例 2

950mg (2.6mmol) の ケリトリンと 120mg
(0.634mmol) の 4オホスホル酸アミドとを
50ml の フロロホルムと水との混合液で逆流
冷却器を付したコルベツ中で 2 時間煮沸する。
この混合物を活性炭で脱色し、溶剤をといた。
乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の
原料を除去する。300mg の 4オホスホル酸スホ
ル酸-トリ-N-ケリトリノール)-エチル
アミドが黄色の固形として得られる。収率理
論値に対し 28.04 重量%, 融点 65~75°C
3モル ケリトリン + 1モル トリホスホル酸
アミド

分析値 $C_{69}H_{69}N_6O_5PS$ として

計算値 C 64.48, H 5.40, N 6.54, P 2.41,

S 2.49%

実験値 C 64.92, 65.17; H 5.37, 5.35;

N 6.22, 5.69; P 2.37, 2.49,

S 2.35, 2.10%

-20-

105mg (0.555mmol) の 4オホスホル酸
アミドとをベンゾール 21ml 中で逆流冷却器
を付したコルベツ中で 2 時間煮沸する。溶剤
をといた。乾燥残渣を注意深くエーテルで
洗い、未反応の原料を除去する。20mg の 黄色
結晶状物が得られる。理論値に比し 4;
94 重量% の収率である。

1モル L-スハルティン + 2モル 4オホスホル酸
アミド

分析値

実験値 C 40.89, H 6.51, N 9.99, S 9.62

例 5

300mg (0.709mmol) の L-スハルティン
と 500mg (1.79mmol) の N,N-ビス-(
2-プロピルエチル)-N',O'-プロピレンスホ
ル酸スチルジアミドとを 65ml の フロ
ホルム中で逆流冷却器を付したコルベツ中で 2
時間煮沸する。この混合物を活性炭で
脱色し、溶剤をといた。乾燥残渣をエー
テルで洗い、未反応の原料を除去する。280mg

の白色固形物が得られる。理論値に於て
収率 35重量%。

1モル L-アミノ酸 + 2モル (N,N-ビス-
(2-プロピルエーテル)-N',O-プロピル-
ホスホル酸エステルジアミド

分析値

実験値 C 38.29, 38.24, H 7.01, 7.01
N 8.76, 8.74, P 8.41, 8.52%

メタノール溶解性 室温で 37°C.
以下。

ケリトニウムマジスの総アルカロイド
(平均分子量 353.67) の 1g と 1g
N,N-ビス-(2-プロピルエーテル)-N',O-
プロピルホスホル酸エステルジアミドとを
50ml のクロロホルムに溶解し、攪拌
液相を付けたコルベンを 2時間煮沸
する。この反応混合物を活性炭で脱色
し、溶剤を蒸発させる。残渣を注意深くエー
テルで洗う。未反応の原料を除く。300mg の淡黄色の固形

物を得る。42年 15重量%

融点 60-65°C.

156-160°C

(1-1) 1モル ケリトニウムマジスの総アル
カロイド + 1モル (N,N-ビス-(2-プロピル
エーテル)-N',O-プロピルホスホル酸
エステルジアミド

分析値

計算値 N 6.64, P 4.89, Cl 11.20%

実験値 C 48.70, 48.46, H 5.34, 5.38;

N 5.71, 5.74; P 3.95, Cl 19.0%

例 7

2500 mg (7.15 mmol), サリチリン(融
点 267°C) と 3230 mg (11.57 mmol)
の N,N-ビス-(2-プロピルエーテル)-N',O-
プロピルホスホル酸エステルジアミド
を用いて 12/6 同様の反応を行う。

得る固形物の回収率 1090 mg が得ら
れる。融点 274-276°C 収率 33.74
重量%

-23-

(1-1) 1モル サリチリン + 1モル (N,N-
ビス-(2-プロピルエーテル)-N',O-プロピル
ホスホル酸エステルジアミド

分析 C₂₇H₃₂N₃O₈ P₂Cl₂ として

計算値 C 51.60, H 5.13, N 6.69, P 4.93,
Cl 11.29%

実験値 C 50.1, H 5.10, N 6.51, P 4.81,
Cl 14.2%

C 50.3, H 5.12, N 6.47, P 4.72

Cl 13.8%

例 8

2580 mg (7.30 mmol) の ケリトニウム
1550 mg (5.55 mmol) N,N-ビス-(β -
プロピルエーテル)-N',O-プロピルホス
ホル酸エステルジアミドとを用いて 12/6 同
様の反応を行う。

2300 mg の黄色結晶状の固形物が得ら
れる。融点 270-274°C 42年
55.67 重量%。

(1-1) 1モル ケリトニウム + 1モル (N,N-ビス

-24-

-(β -プロピルエーテル)-N',O-プロピルホス
ホル酸エステルジアミド

分析 C₂₇H₃₂N₃O₈ P₂Cl₂ として

計算値 C 49.85, H 5.88, N 6.45,
P 4.76, Cl 10.90%

実験値 C 50.72, H 5.31, N 5.41, P 3.81,
50.21, 5.24 5.37 3.67

Cl 7.20%

7.35%

例 9.

500 mg (1.415 mmol) の プロピル
491.66 mg (1.762 mmol) の N,N-ビス-
 β -プロピルエーテル)-N',O-プロピルホ
スホル酸エステルジアミドとを用いて 12/6 同様の
反応を行う。

610 mg の黄色結晶状の固形物が得ら
れる。融点 239-240°C 収率 61.51%。
(2-1) 2モル プロピルエーテル + 1モル (N,N-
ビス-(β -プロピルエーテル)-N',O-プロピル
ホスホル酸エステル

分析 $C_{47}H_{55}N_4O_{13}P_2Cl_2$ として
計算値 C 55.24, H 5.81, N 5.78, P 3.03
Cl 6.93%
実験値 C 56.14 H 5.25 N 4.85 P 2.98
55.89 5.22 4.69 2.95
Cl 9.10 %
8.21 %

例 10

650 mg (1.779 mmol) の α -ケロリトリン と
491.6 mg (1.762 mmol) の N,N-ビス-
β-コルエチル)-N',O-7-オロビリンホスホ
酸エステルジアミドとを反応させる。同様に
9 反応を繰り返す。
520 mg の 白色結晶物を得る。融点
185-190°C 収率 45.54% 重量%
(1-1) 1.5 ml の α -ケロリトリン + 1.5 ml (N,N-ビス-
(β-コルエチル)-N',O-7-オロビリンホス
ホ酸エステルジアミド
分析 $C_{28}H_{36}N_3O_8P_2Cl_2$ として
計算値 C 52.18, H 5.63, N 6.51 P 4.80,
Cl 1.10%

-27-

例 12

50 mg (0.156 mmol) の α -ケロリトリン と
150 mg (0.337 mmol) の N,N-ビス-(β-
コルエチル)-N',O-7-オロビリンホス
ホ酸エステルジアミドとを反応させる。
23 mg の 白色結晶物を得る。融点
185-190°C 収率 11.5 重量%
(2-1) 1.5 ml の α -ケロリトリン + 1.5 ml (N,N-ビス-
(β-コルエチル)-N',O-7-オロビリンホス
ホ酸エステルジアミド
分析 $C_{45}H_{75}N_4P_2Cl_2O_{11}$ として
計算値 C 58.76, H 4.93, N 6.09, P 3.36
Cl 7.70%
実験値 C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 3.11
Cl 7.98%

例 13

70 mg (0.195 mmol) の α -ケロリトリン と 45 mg
(0.237 mmol) の トリホスホ酸エステル
とを 20 ml の 700 ml の 1,2-
混合物を還流冷却器を付けたコルビン

-27-

特開昭53-41415 (8)

実験値 C 50.98 H 5.24 N 6.06 P 4.95
51.67 5.31 6.22 %
Cl 13.10

例 11

700 mg (1.895 mmol) の α -ケロリトリン と
566.6 mg (2.03 mmol) の N,N-ビス-
(β-コルエチル)-N',O-7-オロビリンホ
スホ酸エステルジアミドとを反応させる。同様に
9 反応を繰り返す。
650 mg の 白色結晶物を得る。融点
155-160°C 収率 51.31 重量%
(2-1) 2.5 ml の α -ケロリトリン + 1.5 ml
(N,N-ビス-(β-コルエチル)-N',O-
7-オロビリンホスホ酸エステルジアミド
分析: $C_{49}H_{63}N_4O_{13}P_2Cl_2$ として
分析値 C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04,
Cl 6.96%
実験値 C 58.25, 54.84 H 6.27, 6.16,
N 5.40, 5.62, P 2.53, 2.51, Cl 7.91,
57.26 %

-28-

中で 2 時間 煮沸する。この水溶液を
硫酸で脱色し、蒸気をとる。蒸気は
水溶液を注ぎ、水と混合する。水溶液
を蒸気と混合する。90 mg の 白色結晶物を
得る。融点 185-190°C 収率 11.5 重量%
(1-1) 1.5 ml の α -ケロリトリン + 1.5 ml (N,N-ビス-
(β-コルエチル)-N',O-7-オロビリンホス
ホ酸エステルジアミド
分析: $C_{29}H_{42}N_3P_2Cl_2O_9$ として
分析値 C 51.32, H 6.23, N 6.19, P 4.59
Cl 10.44%
実験値 C 51.10, H 6.20, N 6.14, P 4.09
Cl 11.36 %

例 15

1000 mg の 5-フルオロウラシル (トリス-
ドメチルメチル)-アミノメチル塩 として
と 400 mg の L-アスパラギン酸を反応
させる。25 ml の 蒸気と混合する。混合
物を還流冷却器を付けたコルビン中で 2 時間

-98-

煮沸し、乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗う。

1300mgの白色結晶状の目的物が得られた。融点 $\sim 240^{\circ}\text{C}$ (分解) 収率 理論値に比し 93重量% (添付図面参照)。

分析

分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.43%
 CHCl_3 溶解性 CHCl_3 + 水 溶解性
 C 55.04 C 69.71
 H 8.15 H 9.85
 N 11.72 N 10.86
 融点 275°C

例 16

700mgのトリプトファンアクトの結晶性アロマト (平均分子量 353.67) と 250mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノタン塩とを混合し、190mgの黄金砂を添加し、

-31-

白色結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 64重量%。

分析

分析値 C 35.57, H 2.88, N 11.04%
 CHCl_3 -溶解性 C 59.11, H 4.98, N 4.38%
 (融点 $195-197^{\circ}\text{C}$)

例 19

100mgの7-アミノフル-*N*-メチル-2-ヒドロキシ-250mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノタン塩とを混合し、340mgの白色結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 97重量%、融点 205°C 。

分析値

実験値 C 21.25, H 2.02, N 11.60%

例 20

750mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノタン塩と 1650mgのサリチル酸とを混合し、25mlの水に溶解し、混合物を蒸発

-32-

乾燥した残渣を得た。収率は理論値に比し 20重量%、融点 $185-220^{\circ}\text{C}$ 。

分析

分析値

実験値 C 29.24, H 2.51, N 12.87%
 例 17

700mgのトリプトファンと 250mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノタン塩とを混合し、250mgの炭素結晶状の目的物が得られた。収率は理論値に比し 26.3重量%。

分析

分析値 C 37.99, H 3.31, N 8.01%

CHCl_3 溶解性 C 56.04 H 4.78, N 3.18

融点 $118-119^{\circ}\text{C}$

例 18

500mgの7-アミノフル-*N*-メチル-2-ヒドロキシ-250mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノタン塩とを混合し、480mg

-32-

の白色結晶状の目的物が得られた。収率は理論値に比し 64重量%。

850mgの灰色の結晶性の混合物が得られた。この混合物は水で処理された。次の結果が得られた。

A) フロロホルム溶液を蒸発すると、

実験値 C 62.77, H 4.48, N 3.58%

融点 107°C

B) 水溶液を蒸発すると、

実験値 C 32.64, H 5.58, N 13.4%

融点 135°C , 230°C

C) フロロホルム溶液を蒸発すると、

次の水溶液を蒸発すると、

実験値 C 36.23, H 5.33, N 11.33%

例 21.

750mgの5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノタン塩と 1750mgのトリプトファンとを混合し、25mlの水に溶解し、混合物を蒸発

-34-

特開昭53-41415 (10)

にエーテルとの混合液を還流冷却器を付したコルン中で2時間煮沸して1400gの暗色を結晶性の生成物として処理したものを得た。次の結果が得られた。

A) 700ホルム溶解性生成物

実験値 C 67.1, H 4.74, N 4.02

融点 180°C

B) 水溶性生成物

実験値 C 37.41, H 4.54, N 14.83%

例 22

750 mg の 5-フルオロウリシル(トリスクロロメチル)-アミメタン塩(2)と1800 mg の ベルベリン-HCl 塩とを35 ml 無水エーテルとエーテルの混合液を還流冷却器を付したコルン中で2時間煮沸した。乾燥した残渣を注意深くエーテルで700ホルムで洗い、水で洗う。

次の結果が得られた。

-35-

1:1 黄色結晶 融点 210-211°C
C 57.54, H 7.12, N 6.71, P 3.6, S 37%

針状 融点 190-192°C, C 54.83, H 6.98, N 8.74%

例 24

11 ml 700ホルム中 45 mg の 4-アミノ

3:1 融点 245-246°C

C 47.98, H 6.57, N 9.08, P 2.82, S 23

白色結晶 融点 231-233°C

C 50.17, H 5.54, N 8.44, P 2.85

無色結晶 融点 240-243°C

C 48.22, H 5.33, N 7.91, P 3.25

例 25

12 ml 700ホルム, 150 mg 4-アミノ, 45 mg 4-アミノ

融点 240-250°C, C 55.01, H 6.85, N

16.28, P 9.03, S 9.47

融点 45-46°C, C 45.73, H 6.64, N

19.21, P 12.73

例 26

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.78%

融点 116-118°C

B) 不溶解性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) 700ホルム溶解性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.85%

D) 700ホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

例 23 ~ 33

上記と同様に反応を行った。以下に

反応原料の溶解性を記載する。

比率はエーテルと(元果合不)原料の反応させられたものに7:1の比率である。

例 23

190 mg アミメタン, 45 mg 4-アミノ

20 ml の 700ホルム中。2:1 白色

結晶 融点 197-200°C, C 60.30,

H 7.22, N 4.38%, P 2.49, S 2.16%

-36-

320 mg ナルコチン, 49 mg 4-アミノ, 10 ml 700ホルム

融点 225-226°C, C 55.34, H 5.69

(7:1) N 9.52, P 4.98, S 5.29

例 27

180 mg ナルコチン, 45 mg 4-アミノ, 9 ml 700ホルム

融点 116-120°C, C 57.02, H 7.91, N 6.98

P 3.8, S 4.0%

融点 108-120°C, C 56.72, H 7.50, N 5.79

P 3.25,

融点 104-106°C, C 53.40, H 6.82, N 5.61

P 2.65.

例 28

200 mg エーテルとエーテル, 50 mg ナルコチン

キヤート-Na (N-{P-[2,4-ジアミロ-6-

7-アミノ]ニル}-メチル)-メチルアミロ-Na}

117}-7-アミノニル, 7.5 ml 水, 室温で

反応。

C 53.61, H 6.76, N 12.27%, 融点 175-180°C

特開昭53-41415(11)

C 52.27, H 6.70, N 12.22%, 融点 147~157℃
(70℃ホルム可溶性)、

C 48.72, H 6.41, N 10.49%, 融点 189~197℃
(水溶性)、

C 50.77, H 6.24, N 10.56%, 融点 147~167℃
(エーテル可溶性)。

例 29.

7リノ 700mg, エンドキサ 500mg, フロホルム 15ml, 1:2

C 53.06, H 6.20, N 7.06%, P 5.3%, Cl 11.67%,
融点 268~270℃。

例 30

ナルコチン 360mg, エンドキサ 500mg, フロホルム 9ml,

C 47.50, H 5.67, N 6.86, P 5.96, Cl 14.51%,
融点 143℃, フロホルム可溶性。

C 46.02, H 5.52, N 7.14, P 6.11, Cl 11.02%,
融点 78℃, エーテル可溶性。

例 31

ケリドニ 100mg, ノトレキサート 50mg,

-39-

併して、未反応の生成物を除去する。このとき
最終生成物 30mg を得た。

分析値

$C_{92}H_{108}N_{10}P_2O_{26}$ とし

計算値: C 60.32%, H 5.14%, N 7.64%,
P 3.38%,

実験値: C 61.11%, H 5.92%, N 7.18%,
P 3.29%。

例 35.

ケレトリン 80mg (0.22 Mmol) ノトレキサート 40mg (0.12 Mmol) を用いて例 31 と同様
に反応を実施する。このとき最終生成物 32mg
を得た。

$C_{96}H_{100}N_{10}P_2O_{22}$ とし

計算値: C 62.78%, H 5.57%, N 7.74%,
P 3.42%。

実験値: C 62.15%, H 5.12%, N 7.08%,
P 3.02%。

例 36.

ノトレキサート 80mg (0.23 Mmol) ノトレキサート

水 7ml, 3時間煮沸。沈殿を濾別する。

C 59.86, H 5.16, N 5.13%, 融点 260~265℃。

例 32.

ノトレキサート 60mg, ノトレキサート 45mg, フロホルム 12ml, 42℃ 36mg, 融点 189~197℃
C 44.72, H 6.30, N 17.77, P 14.04, S 12.71%,
融点 45~47℃。

例 33

ノトレキサート 50mg, ノトレキサート 45mg, フロホルム 9ml, 42℃ 32mg, 融点 189~197℃
C 45.22, H 6.36, N 17.42%, 融点 85~86℃,
C 57.11, H 6.28, N 10.69%, 融点 115~118℃,
針状晶。

例 34

ケリドニ 0.22 Mmol (80mg) ノトレキサート
(1,4-ジ-[4,4-(ジエチレン)-ホスファート]-ビ
タミン) 0.12 Mmol (40mg) をフロホルム 12ml
に溶解し、この混合物を還流冷却器付きフラス
コ中で 2 時間煮沸する。得られた混合物を
活性炭で脱色し、残分を活性炭でエーテルで洗

-40-

40mg (0.12 Mmol) を用いて例 34 と同様
に反応を進行させる。36mg の最終生成物を得た。

$C_{92}H_{104}N_{10}P_2O_{22}$ とし

計算値: C 62.37%, H 4.85%, N 8.03%, P 3.55%,
実験値: C 63.34%, H 4.81%, N 8.10%, P 3.21%
例 37.

ノトレキサート (Cledidoniur napus L) の全ア
ルカロイド (平均分子量 353) 120mg (0.34 Mmol)
ノトレキサート 40mg (0.12 Mmol) を用いて例 34
108mg の最終生成物を得た。
計算値: N 89.33%, P 30.66%,
実験値: N 87.03%, P 28.92%。

例 38.

ケリドニ 0.32 Mmol (120mg) ノトレキサート
0.18 Mmol (60mg) をフロホルム 12ml に溶解し、
混合物を還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸
する。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去する。乾燥した残分を活性炭でエーテルで洗
して、未反応の生成物を除去する。36mg の最終生
成物を得た。

特開昭53-41415 (12)

 $C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{24}$ 12計算値; C 59.23%, H 5.84%, N 7.51%,
P 3.32%, S 3.44%.実験値; C 59.02%, H 5.77%, N 7.37%,
P 3.03%, S 3.31%.

例 39.

ケレトリン (20mg (0.33 Mmol)) アトキニ
ヒュム 70mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。47mg の最終生成物を得た。 $C_{96}H_{100}N_{10}P_2S_2O_{20}$ 12計算値; C 62.16%, H 5.47%, N 7.61%,
P 3.36%, S 3.48%実験値; C 61.87%, H 5.12%, N 7.34%,
P 3.04%, S 3.17%.

例 40

シンキナリン (20mg (0.34 Mmol)) アトキニ
ヒュム 70mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。31mg の最終生成物を得た。 $C_{92}H_{94}N_{10}P_2S_2O_{20}$ 12

計算値; C 62.22%, H 4.76%, N 7.88%,

-43-

例 43

ケレトリン (20mg (0.33 Mmol)) アトキニ
ヒュム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様
に反応を行なう。42mg の最終生成物
を得た。 $C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$ 12計算値; C 65.89%, H 5.42%, N 7.24%, P 3.20%,
実験値; C 64.71%, H 5.09%, N 6.92%, P 2.96%.

例 44

シンキナリン (20mg (0.34 Mmol)) アトキニ
ヒュム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様
に反応を行なう。27mg の最終生成物を得た。 $C_{51}H_{74}N_5PO_{11}$ 12計算値; C 62.53%, H 7.73%, N 7.21%, P 3.21%,
実験値; C 62.17%, H 7.07%, N 7.01%, P 2.99%.

例 45.

コサノウ (*Chelidonium majus* L.) の全アル
カロイド 170mg (0.48 Mmol) (平均分子量 353) アト
キニヒュム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様
に反応を行なう。21mg の最終生成物を得た。

-45-

P 3.48%, S 3.61%

実験値; C 62.02%, H 4.71%, N 7.80%

例 41

コサノウ (*Chelidonium majus* L.) の全
アルカロイド (平均分子量 353) 160mg (0.45 Mmol)
アトキニヒュム 70mg を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。25mg の最終生成物を得た。

計算値; N 52.62%, P 23.27%, S 24.09%.

実験値; N 50.16%, P 20.97%, S 21.99%

例 42

ケリトニン 0.32 Mmol アトキニヒュム 96mg
(0.41 Mmol) をプロピル 12ml 中に溶かし、
還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間加熱する。
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去する。乾燥し残渣を注意深くエーテル
で洗淨し、未反応の生成物を除去する。
37mg の最終生成物を得た。 $C_{51}H_{51}N_5PO_{11}$ 12計算値; C 62.63%, H 5.77%, N 7.16%, P 3.11%,
実験値; C 62.10%, H 5.69%, N 6.98%, P 2.97%

-44-

計算値; N 69.33%, P 30.66%.

実験値; N 67.49%, P 28.87%.

例 46

ケリトニン 0.107 Mmol (40mg) アトキニ
ユム (1,2,4-トリアジン-5-イル-2-イル) 0.076 Mmol (20mg) をプロピル 12ml に溶かし、
還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間加熱
する。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤
を除去する。乾燥し残渣を注意深くエーテルで
洗淨し、未反応の生成物を除去する。18mg の
最終生成物を得た。 $C_{72}H_{76}N_6O_{20}$ 12

計算値; C 64.27%, H 5.69%, N 6.24%.

実験値; C 64.20%, H 5.65%, N 6.10%

他の溶剤、例 21 のアトキニヒュムを用いて反応を
実施するに成功する。

-102-

-46-

例 47

ケレトリン 40mg (0.114 Mmol) アトリウム
シコン 20mg (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同
様に反応を実施する。こうして最終生成物 16mg
を得た。

分析:

$C_{25}H_{70}N_6O_{17}$ とした

計算値: C: 67.86%, H: 5.31%, N: 6.23%

実験値: C: 67.12%, H: 5.12%, N: 5.98%

例 48

ツンギナリ 40mg (0.114 Mmol) アトリウム
シコン 20mg (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に
反応を実施する。こうして最終生成物 17mg を得た。

$C_{22}H_{52}N_6O_{17}$ とした

計算値: C: 67.57%, H: 4.56%, N: 6.54%

実験値: C: 67.10%, H: 4.49%, N: 6.47%

例 49

クサノオウの全アルボイト (平均分子量 353)
40mg (0.113 Mmol) アトリウムシコン 20mg (0.086
Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応させる。こう

-47-

例 51

25.0 mg の β -ロカイベン $C_{11}H_{16}N_2O_2$, 45,
mg の 4-アテ-10 $C_6H_{12}N_3PS$, 10ml の
クロロホルム。

分析 $3EtN C_{11}H_{16}N_2O_2 + 1EtN C_6H_{12}N_3PS$
 $= C_{39}H_{59}N_9H_6O_6PS$ とした。
C, 57.55%, H 7.43%, N 15.48%;
P 3.80%, S 3.93%

実験値 C 57.48%, H 7.39%, N 15.12%,
P 3.74%, S 3.8%

$C 55.86\% H 7.50\%, N 13.35\%$

P 1.54%

例 52

180mg スコポラミン HCl $C_{17}H_{22}BrNO_4$
45mg 4-アテ-10 $C_6H_{12}N_3PS$, 12ml
クロロホルム。分析結果

実験値 C 37.26, H 5.05, N 5.81,
P 3.15.

例 53

9mg (0.036 Mmol) エリゴキシノ。

-49-

12最終生成物 18mg を得た。

特開昭53-41415 (13)

分析

計算値: N: 6.51%

実験値: N: 6.12%

以下に実施例 2-13、並びに 3-15 を実施する。
反応成分及び分析結果を付す。

例 50

ナルテイン $C_{22}H_{27}NO_8$ 150mg

アテ-10 $C_6H_{12}N_3PS$ 45mg

クロロホルム 12mg

3EtN $C_{22}H_{27}NO_8 \cdot 3H_2O + 1EtN C_6H_{12}N_3PS$
 $= C_{75}H_{111}N_6O_{23}PS$ とした。

計算値: C: 53.37%, H: 6.62%, N: 4.97%,
P: 1.83%, S: 1.89%

実験値

C	H	N	P	S
53.78%	5.70%	4.00%	2.35%	2.7%
53.31%	6.60%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	3.78%	3.49%	

-48-

15 ml (0.079 Mmol) の 4-アテ-10。
例 1 と同様に反応を行う。溶剤は
クロロホルムを用いる。

分析結果

実験値

C 70.21, H 5.67, N 13.64

例 53-(b)

7mg (0.021 Mmol) の 4-アテ-10,

15mg (0.079 Mmol) の 4-アテ-10。

を原料として溶剤としてクロロホルムを
使用し例 1 と同様に反応を行う。

黄白色の生成物を得る。

実験値 C 56.17, H 5.52,
N 10.98%

例 54

7mg (0.006 Mmol) の エリゴキシノ,

15mg (0.079 Mmol) の 4-アテ-10 を

用いて例 1 と同様に反応を行う。所

得た溶剤としてクロロホルムを使用する。

分析結果

-50-

分析値

C 66.18, H 4.54, N 6.83 %

例 55

200 mg (1.029 mmol) のカフエイル
45 mg (0.237 mmol) の4オホスホル
酸トリエタレンイミドを7mLの
クロホルム中で4時間煮沸する。
得られた混合物を活性炭で脱色し
溶媒を蒸発する。残渣をエーテル
で洗い白色結晶として4オホスホル
酸トリ-(N-カフエイルエチルアミド)
190 mg 以上得られる。融点 110-
112°C, 215~216°C カフエイル:

4オホスホル酸トリエタレンイミド=3:1

分析 C₃₀H₄₂N₁₅P₃O₆計算値 C 46.68, H 5.48, N 27.22,
P 4.09, S 4.15,実験値 C 47.37, H 5.44, N 27.25
P 4.02, S 4.15

例 56

-51-

イミドを5mLのベンゾール中で2時間
煮沸する。得られた混合物を活
性炭で脱色し溶媒を蒸発する。
残渣をエーテルで洗い2mgの
4オホスホル酸-ジ-(エタレンイミド)-
N-コブチルエタレンイミドが淡
灰色生成物として得られる。融点 44-
45°C

コブチル: 4オホスホル酸トリエタ
レンイミド = 1:1分析 C₂₅H₄₉N₄P₃O₆ とし計算値 C 57.02, H 5.16, N
10.64, P 5.88, S 6.08.実験値 C 55.94, H 5.12, N 11.10
P 5.89, S 6.10

例 58

200 mg のトリブチルホスフィン
の混合物を2ヶ月間放置、固形
物をエーテルから再結晶する。融点
115-120°C

-53-

特開昭53-41415 (19)

100 mg (0.164 mmol) のセルビニル
90 mg (0.475 mmol) の4オホスホル
酸トリエタレンイミドとを5mLの
クロホルム中で2時間煮沸する。
得られた混合物を活性炭で脱色
溶媒を蒸発する。残渣をエーテル
で洗いベンゾールで再結晶する。融
点 110-120°C, セルビニル
4オホスホル酸トリエタレンイミド 2:1
割合 110-120°C

分析結果 C₇₂H₉₂N₇P₅O₁₈
とし計算値 C 61.48, H 6.59, N 6.97,
P 2.2, S 2.27実験値 C 59.89, H 6.62, N 6.82,
P 2.21, S 2.26

例 57

14 mg (0.041 mmol) のコブチル
融点 300°C) と 45 mg (0.237
mmol) の4オホスホル酸トリエタレン

-52-

分析結果

実験値 C 29.75, H 4.41, N 1.69
例 59

100 mg のトリブチルホスフィン
の混合物を2ヶ月間放置する。
融点 60~62°C の固形物を
得る。融点 60~62°C
実験値 C 18.12, H 4.24, N
1.01.

場合により同様の作用を有するアル
カロイド化合物は、その他の制癌剤
とは別な、重要な有活性化合物と
なっており、之を生成物を薬
薬として使用出来る場合には、
き。

アルカロイドとしては下記のものがあり
示す。ビスベンジルイソヒリソ-アルカロイド、アホ
イン-ベンジルイソヒリソ-アルカロイド、

-104-

-54-

特開四53-41415 (15)

イボカールアルカロイド、インドール-インドリン
アルカロイド、トロポロン-アルカロイド、イン
キノリン-アルカロイド、インドール-イソキノ
リン-アルカロイド、インドール-アルカロイド、
キノリン-インドリジン-アルカロイド、ヒロ
リン-アルカロイド、ヒロリジン-アルカロ
イド、アクリジン-アルカロイド、フェナント
ロインドリジン-アルカロイド、イミダジ
ール-アルカロイド、キノリジン-アルカ
ロイド、キナゾロン-アルカロイド、ベンザ
ゼヒン-アルカロイド、ステロイド-アルカ
ロイド、脂肪族ジアミノアミド及び
その塩のアルカロイド。

例 60.

20mg ビンカロイコブラスチンサルフェ-
(ビンブラスチンサルフェート) 及び 45
mg の 4-オホスホル酸アミド (4-オ
ーハ) を 7ml の 700ホルムに溶
かし混合物を還流冷却器を有
するコルベン中に 2時間煮沸す。

次にで混合物をエーテルで洗脱し、
ホルムカ完全にとりて析出する。
乾燥した残渣も注意深くエーテル
で、次にでベンゾールとエーテル
で洗脱す。この残渣を 1ml の
ホルムカにとり、エーテルで洗脱
す。この残渣も注意深くエーテル
で洗脱す。この残渣を 12mg
の白色結晶性固体物として得る。
収率 18.48重量% 320-330℃
で着色と分析に一致す。

融点 245 ~ 250℃

分析結果 C₅₂H₇₄N₇O₁₄PS₂
として

計算値 C 55.8, H 6.66, N 8.76,
P 2.76

実験値 C 55.11, H 6.51, N 8.76
P 2.74

1エルのビンカロイコブラスチンと m-

-56-

-55-

エルの 4-オホスホル酸アミドと反応させ
(n=1, 2, 3, 4) ベンゾールから析
出させる。融点 155-156℃,

分析結果

実験値 C 58.36, H 6.62, N 7.37
例 61

70mg の クリン、と 45mg の 4-オホスホル
酸アミドとを 12ml の 700ホルムに
溶かし混合物を還流冷却器を
有するコルベン中に 2時間煮沸す。
次にで混合物をエーテルで洗脱し、
乾燥した残渣も注意深くエーテル
で洗脱す。この残渣を 12mg
の白色結晶性固体物として得る。
収率 19.13重量% 融点 165-172℃

22mg の 4-オホスホル酸-トリ-(N-
クリン)-エチルアミドと白色結晶
性固体物として得る。収率 19.13
重量% 融点 165-172℃

ベンゾールに溶解する。

分析結果 C₁₁₄H₁₂₆N₉O₈PS₂ とし

計算値 C 69.36, H 6.58, N 6.38
P 1.57, S 1.62%

実験値 C 68.96, H 6.34, N 6.27
P 1.79, S 1.63%

クロロホルムに溶解す 融点 220-231℃

実験値 C 64.28, H 6.16, N 6.77
P 2.39, S 2.41 Cl 1.30%
2.42

エーテルに溶解す 融点 255-262

実験値 C 56.22, H 6.31, N 10.63

メタノール + アセトンに溶解す 融点 256-260℃

実験値 C 56.59, H 5.77, N 7.48

不溶性物 融点 260-275℃

実験値 C 57.27, H 5.83, N 7.74%

アセトンに溶解す 融点

実験値 C 54.07, H 5.54, N 6.91

P 3.47, S 3.36 Cl 1.73%

3.35

-105-

-58-

-57-

例 1211171: 2.11.2

700 ホルム 溶解性生成物

実験値は C 56.04, H 4.78, N

3.18% であり

例 1211181: 2.11.2

700 ホルム 溶解性生成物

実験値は C 59.11, H 4.98, N

4.38% であり

4. 図面 1 簡短な説明

添付図面は 実施例 15 の生成物

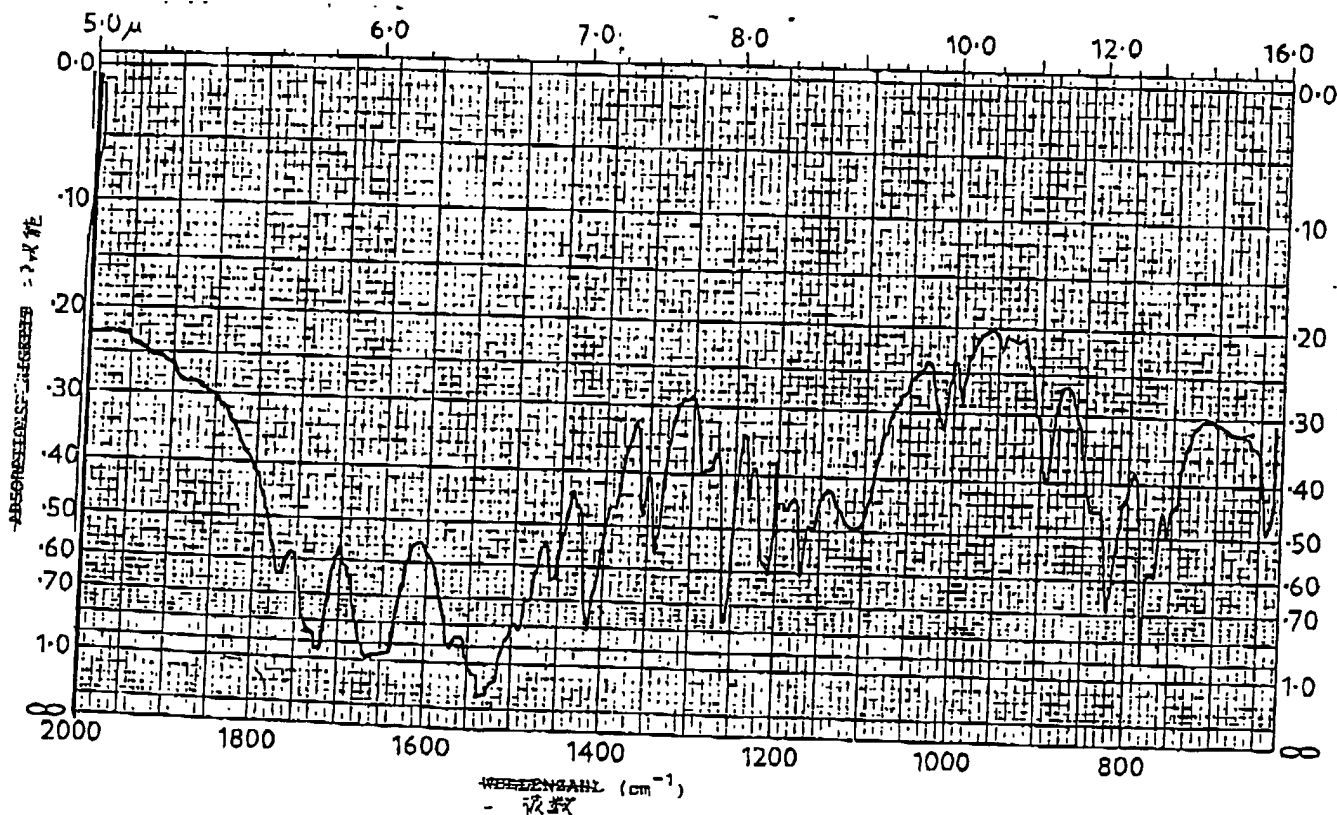
生成物の 物理化学性質を示す説明

図 1 である

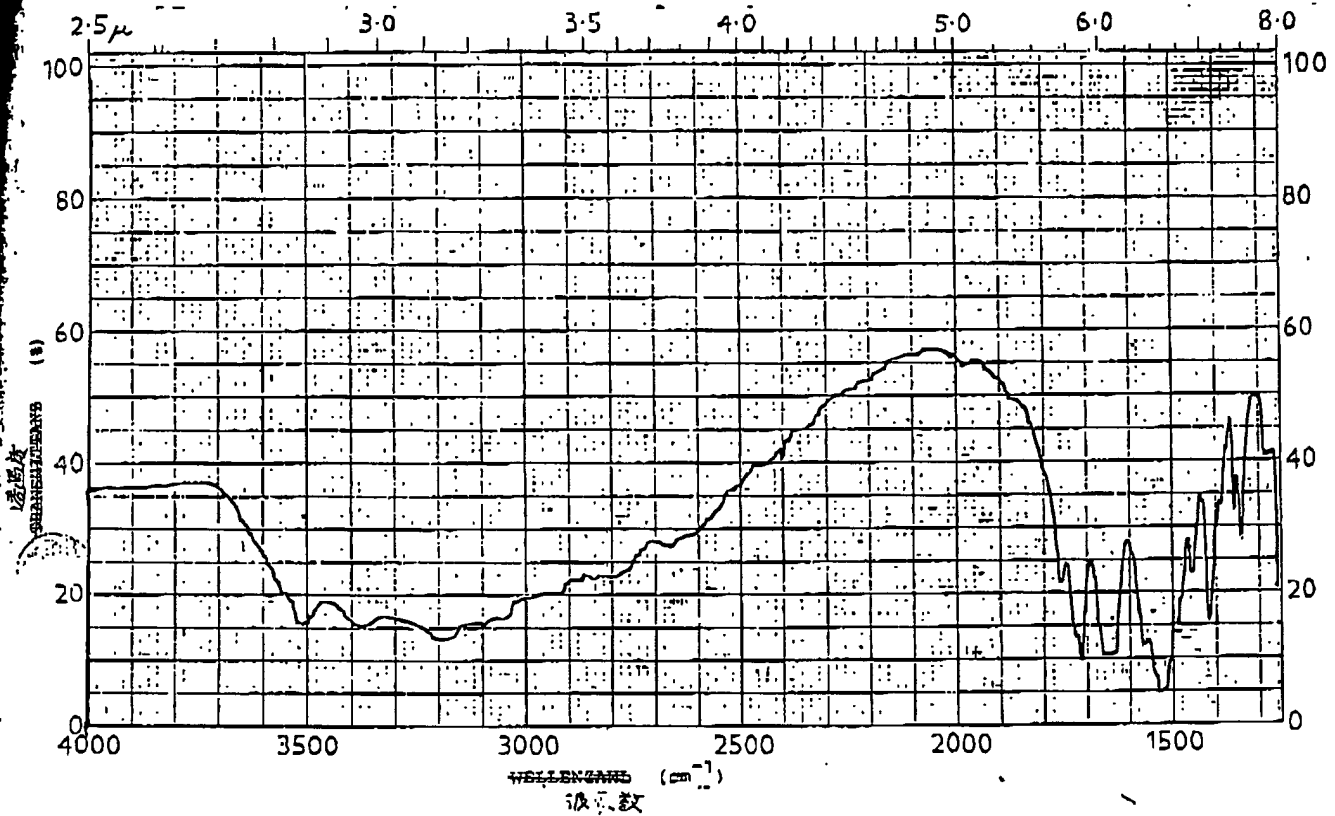
代理人 弁理士 石川 正典

外 1 号

-59-



特開753-41415 (17)



手続補正書

昭和52年9月15日

特許庁長官 藤谷 健二 殿

1. 事件の提示

昭和52年特許願第76425号

2. 発明の名称

新規制癌剤の製法

3. 特許出願人

住所 オーストリア国1160ウィーン、アムネト
ガッセ70/6

氏名 ベンリイ、ノビスキー

4. 代理人

住所 〒150
東京都渋谷区神宮前2-2-39

氏名 弁護士(6334) 砂川 五

住所 同 所

氏名 弁護士(6403) 砂川 真

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正の対決

明細書全文

7. 補正の内容

別紙のとおり

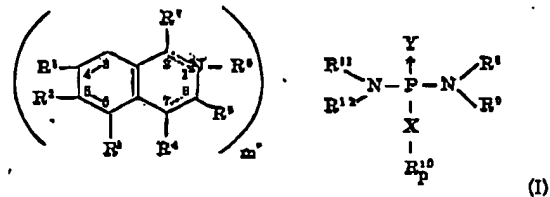
明 細 書

1. 発明の名称

アルカロイドの異性体及び新規制癌剤の製法

2. 特許請求の範囲







(1) 一般式 (I) ;



〔式中 R¹、R² 及び R³ はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を置き、その際 R¹ と R² 又は R² と R³ は一様にメチレンジオキシ基を置き換えてもよく、R⁴ 及び R⁵ はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジメチルアミノで置換されてよく、その際 R⁶ は H 又は =O 又は

特開昭53-41415 (18)

CH₂-CO-CH₂-鎖を介して結合した同じ環系を表わし、R¹はCH₂を表わし、1, 2位及び/又は7, 8位に二重結合が存在してよく、またR¹及びR²は、これらが結合している炭素原子及び環系原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際C-N-結合は1, 2-位には存在しなくてよく、R³及びR⁴は水素を表わし、R³+R⁴及びR¹¹+R¹²は-CH₂-CH₂-を表わし、Y=O、Y=N及びY=Sの場合、R⁵は-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-を表わす。

し、Y=S、X=N、n=2の場合、R⁵は-CH₂-CH₂-、、、又は(-C₂H₅)₂、、又はを表わし、Y=S、X=O、n=1の


- 2 -


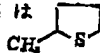
拮抗剤及び抗生物質並びにその他の医薬含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変え、その際塩基チオ磷酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンジイミド)-N-ヘルペリノール-エチルアミド及び縮合イソキノリン系-アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジイミドチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されていることを特徴とする新規制癌剤の製法。

(3) アルカロイドとして、コプタシン、ステロビン、ベルベリン、プロトピン、アロークリプトピン、スバルアイン、コリサミン、クリジメリン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキシサンギナリン、ケリドニン、ホモケリドニン、メトキシケリドニン、ケレリスリン、ケリルタン、ワインブラステン、コルヒチン、コルヒセイン、デスアセチル-N-メチルコルヒセインのうちの1種を使用する特許請求の範囲第2項記載の製法。

(4) 他の制癌剤として、

- 4 -

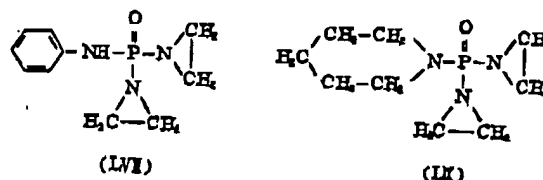
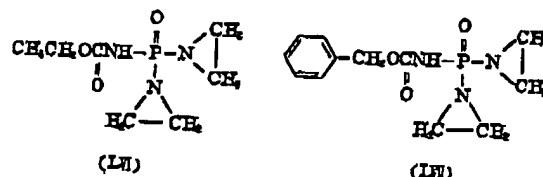
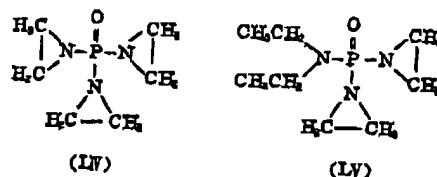
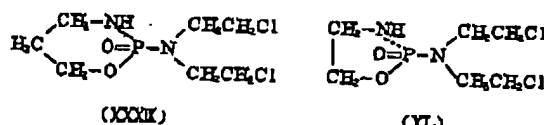
場合、R¹は-O-P(=O)(N)-Nを表わし、Y=O、

X=N、n=1の場合、R²はを表わし、Y=O、X=N、n=2の場合、R⁵はを表わし、Y=O、X=O、n=1の場合、R³及びR⁴はそれぞれ-CH₂-CH₂-CH₂-を表わし、R¹¹は水素を表わし、R¹⁰+R¹²は-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-を表わし、Y=S、X=N、

p=1の場合、R⁶は-CH₂-CH₂-を表わす。但しチオ磷酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンジイミド)-N-ヘルペリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジイミドチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている]のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩。

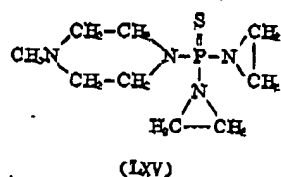
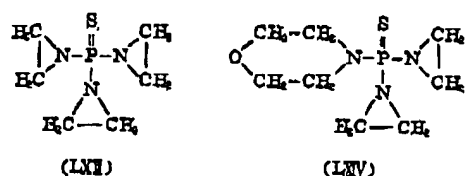
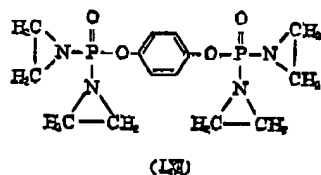
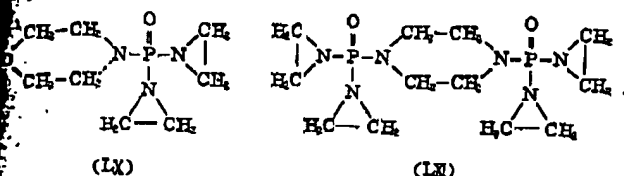
(2) 場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝

- 3 -



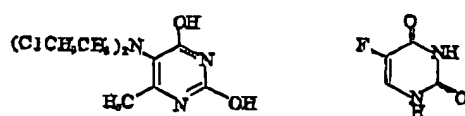
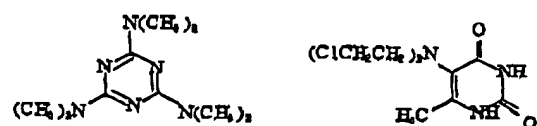
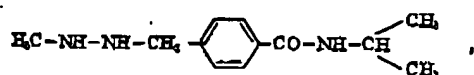
- 5 -

特開昭53-41415 (19)

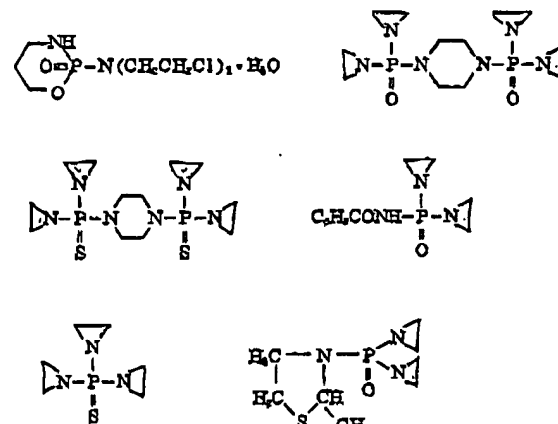


- 6 -

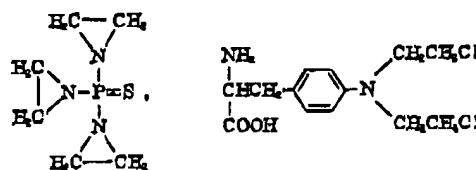
ニコミン、マンニトール-ニコミン、アミノ
アリン、6-メルカプト-アリン、5-フルオロ
アリン、シトシン-アラビノシド、グインカ
イコプラステン、グインクリステン、ボドフ
リン、アクトノマイシンC、アクトノマイシンD、
ミトラマイシン、マイトマイシンC、アドリア
マイシン、プレカマイシン、アスバラギターゼ、
イベンズメチン (Ibenzomethicin)。



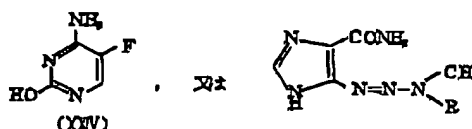
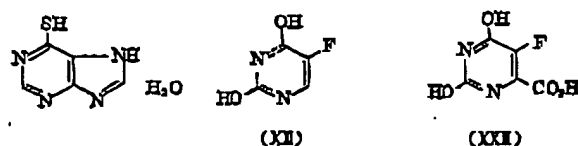
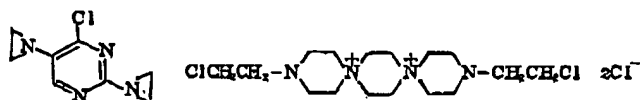
- 8 -



ニコミン (Nicotinost)、シクロホスファミ
ド、トリアミシロン、クロラムブシル、ブサル
アミン。



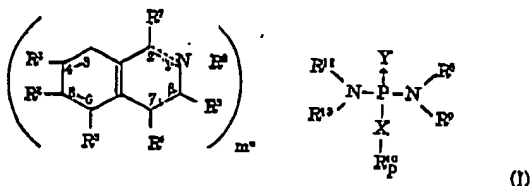
- 7 -



(式中 R は H または CH3 を表わす) のうちの 1 種を
使用する特許請求の範囲第 3 項又は第 5 項記載の
製法

- 9 -

(6) 一般式 (I) ;

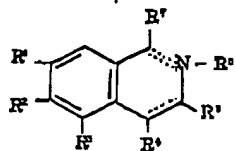


〔式中 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を被置き、その際 R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 は一類にメチレンジオキシ基を被置してもよく、 R^4 及び R^5 はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシル又はジオキシメチルで置換されていてよく、その際 R^6 は H 又は O 又は $CH_2-CO-CH_2$ 一類を介して結合した同じ環系を被置き、 R^8 は CH_3 を被置き、1, 2 位及び/又は 7, 8 位に二重結合が存在していてよく、また R^7 及び R^8 は、これらが結合している炭素原子及び炭素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これ

- 10 -

は $-CO-C_6H_4-$ を被置き、 $Y=O$ 、 $X=N$ 、 $n=2$ の場合、 R_1^2 は を被置き、 $Y=O$ 、 $X=$

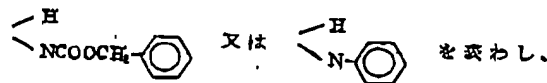
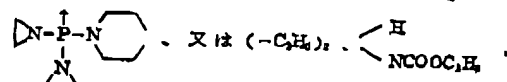
O 、 $n=1$ の場合、 R^1 及び R^2 はそれぞれ $-CH_2-CH_2-CH_2-$ を被置き、 R^{10} は水素を被置き、 $R^{10} + R^{11}$ は $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ を被置き、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $p=1$ の場合、 R^3 は $-CH_2-CH_2-$ を被置き、但しチオ酢酸トリ-(N -サンギナリノール)-エチルアミド、チオ酢酸ジ-(エチレンジアミド)- N -ベルベリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドの N 、 N' 、 N'' -トリエチレンジオ酢酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている〕のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩を製造するため、一般式 (II)



- 12 -

特開昭53-41415 (20)

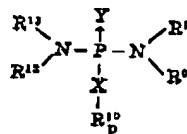
らの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際 $C-N$ 結合は 1, 2-位には存在しなくてよく、 R^4 及び R^5 は水素を被置き、 $R^6 + R^7$ 及び $R^{10} + R^{11}$ は $-CH_2-CH_2-$ を被置き、 $Y=S$ 、 $X=N$ 及び $p=2$ の場合、 R_1^2 は $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$ を被置き、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $n=2$ の場合、 R_1^2 は $-CH_2-CH_2-$ 、、、



$Y=S$ 、 $X=O$ 、 $n=1$ の場合、 R^3 は を被置き、 $Y=O$ 、 $X=N$ 、 $n=1$ の場合、 R^3

- 11 -

〔式中 $R^1 \sim R^8$ は前記のものを変えす〕のアルカロイド又はその塩を一般式；



〔式中 X 、 Y 、 p 及び $R^1 \sim R^{12}$ は前記のものを変えす〕の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩に変える特許請求の範囲第 1 項〜第 3 項の 1 に記載の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、新規制癌剤及びその製法に関する。

新規化合物は、変異原性物質及び有癌生物防除剤としても使用できる。

遊離塩基の形の特定のアルカロイドのチオ酢酸エステルは、既に公知である。この種の公知誘導体の例は、クサノオウからのチオ酢酸ジ-(エチレンジアミド)- N -ベルベリノール-エチルアミド、チオ酢酸トリ-(N -サンギナリノール

- 110 -

- 13 -

エーテルアミド及び結合イソキノリン系の全アルカロイドのチオリン酸アミド誘導体である。

これらの化合物はすべて、創細胞作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、薬学的に应用するため有機溶剤に溶解しなければならないという欠点を有する。これらを溶解するには、水1.5部、分子量400のポリエチレングリコール1.5部及びジメチルスルホキシド2部の溶剤混合物が特に適当であることが実験された。特に、注射用溶液を調製するため溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは毒性を示すので、製剤の目的に使用するには適当でない。ところで意外にも、前記有効成分を生理学的に許容しうる酸で塩に変わると、該有効成分をその創細胞作用を失わず、また好ましくない副作用を起さずに、水に易溶性の形に変えうることが判った。

更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤等と

特開昭53-41415 (21)

反応させると、出諸物質より高い治療効果及びそれより著しく少ない中毒作用を有する、特定の化合物になることが判った。

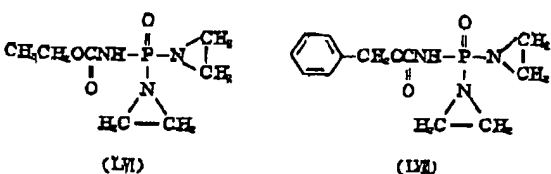
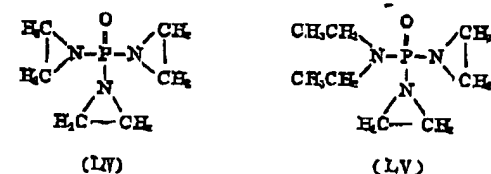
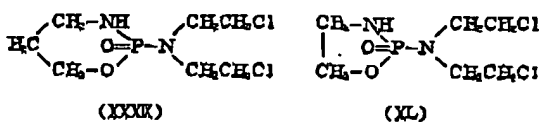
従つて、本発明の対象は新規制癌剤の製法であつて、場合により自体創細胞作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の医薬含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製剤に使用しうる塩に変え、その際塩基チオリン酸トリ- (N-サンギナリノール)-エーテルアミド、チオリン酸ジ- (エチレンジイミド)-N-ベルベリノール-エーテルアミド及び結合イソキノリン系-アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジイミドチオリン酸アミド誘導体はクサノオワから抽出されていることを特徴とする。

アルカロイド成分としては、コプテジン、スチロピン、ベルベリン、プロトピン、フロクリプトピン、スバルタイン、コリサミン、クリジメタン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒド

- 14 -

ロキシサンギナリン、クリドニン、ホモクリドニン、メトキシクリドニン、ケレリスリン、クリルチン、ウインプラスチン、コルヒチン、コルヒセイン、デスアセチル-N-メチル-コルヒセインが特に適当であることが判明した。

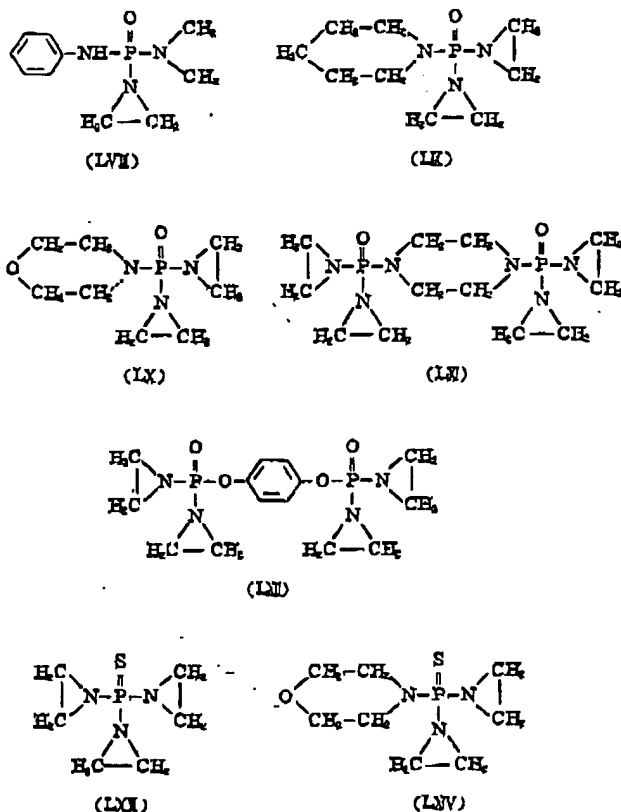
本発明の反応に使用する制癌剤としては、特に下記のものに該当する；



- 16 -

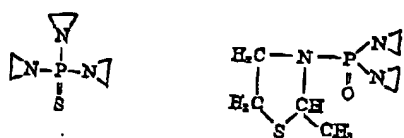
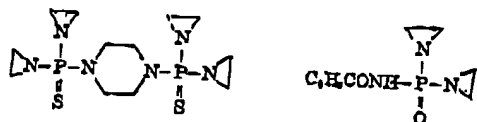
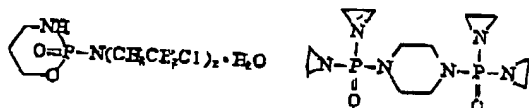
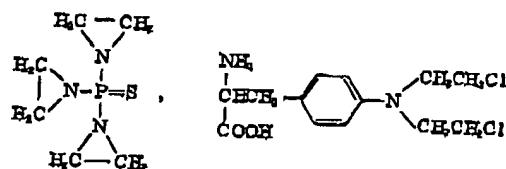
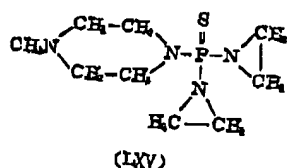
-111-

- 15 -



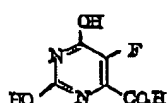
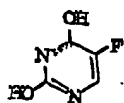
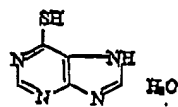
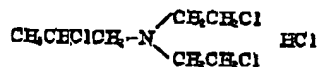
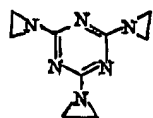
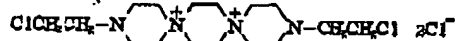
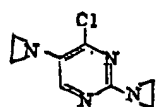
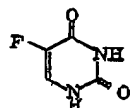
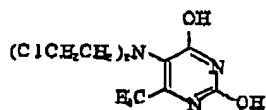
- 17 -

特開昭53-41415(2)



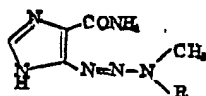
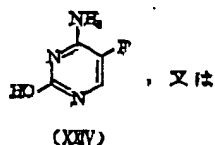
塩素ロスト (Stickstofflost)、シクロホスファミ
F、トリアムシコン、クロラムブシル、ブサル
フアン、

- 18 -



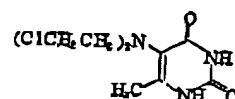
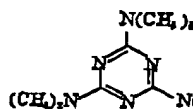
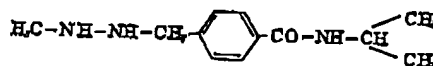
(XXI)

(XXI)



- 20 -

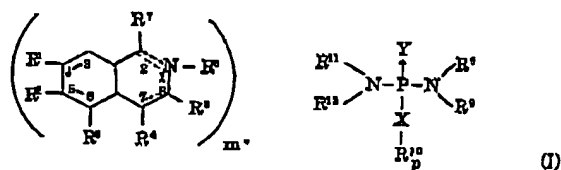
サイトミン、マンニトール-塩素ロスト、アメ
ブタリン、6-メルカプト-ブリン、5-フルオ
ロウラシル、シトシン-アラビノシド、ウインカ
ロイコプラスチン、ウインクリステン、ボドフィ
リン、アクトノマイシンC、アクトノマイシンD、
ミトフマイシン、マイトマイシンC、アドリアマ
イシン、プレオマイシン、アスパラギナーゼ、イ
ベンズメチシン (Ibenzmethecin)、



- 19 -

(式中RはH又はCH₃を替わす)。

本発明は、また、一般式(I)；




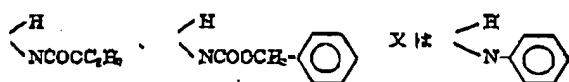
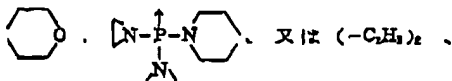
〔式中R¹、R²及びR³はそれぞれ独立に水素又は
メトキシ基を表わし、その際R¹とR²又はR²とR³
は一結にメチレンジオキシ基を表わしてもよく、
R⁴及びR⁵は、これらが結合している炭素原子と
共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフ
エニル基又はナフチル基を形成し、これらはメト
キシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換され
ていてよく、その際R⁶はH又は=O又は
CH₃-CO-CH₃- 鎖を介して結合した同じ環系を表わ
し、R⁷はCH₃を表わし、1、2位及び/又は
7、8位に二重結合が存在していてよく、またR⁸
及びR⁹は、これらが結合している炭素原子及び炭
素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベ

- 112 -

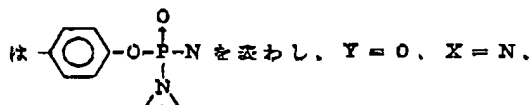
- 21 -


ンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際 C-N-結合は1, 8-位には存在しなくてよく、 R^9 及び R^{10} は水素を表わし、 $R^9 + R^{10}$ 及び $R^{11} + R^{12}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y = S$, $X = N$ 及び $p = 2$ の場合、 R_2^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y = S$ 、

$X = N$, $n = 2$ の場合、 R_2^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、、



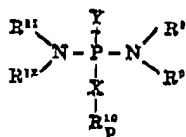
を表わし、 $Y = S$, $X = O$, $n = 1$ の場合、 R^1



$n = 1$ の場合、 R^2 は  を表わし、 $Y =$

- 22 -

〔式中 $R^1 \sim R^7$ は前記のものを表わす〕で示されるアルカロイド又はその塩を一般式：




〔式中 X 、 Y 、 p 及び $R^1 \sim R^{12}$ は前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、反応生成物を塩により塩に変えることを特徴とする。

造塩は、実際には、自体充分水溶性であつて、従つて充分水溶性の塩を生ずる生理学的に無害の酸を用いて実施することができる。経済的理由から、塩酸を使用し、それにより相応する塩酸塩を生ずるのが有利である。

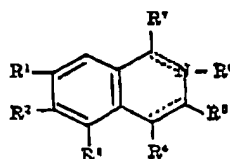
本発明により得られる新規アルカロイド-チオ磷酸アミド-塩は、細胞作用及び従つて薬理作用の点で対応する塩基とは異なることがない。しかし、本発明による化合物は、その著しく良好な水溶性のため容易にかつ正確に計量でき、従来必ず使用された有機溶剤に基づく有害な副作用を

- 24 -

特開昭53-41415 (25)

$= O$, $X = N$, $n = 2$ の場合、 R_2^1 は  を

表わし、 $Y = O$, $X = O$, $n = 1$ の場合、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ を表わし、 R^{11} は水素を表わし、 $R^{10} + R^{12}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y = S$, $X = N$, $p = 1$ の場合、 R^2 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わす。但しチオ磷酸-トリ-(N-サングナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンジアミド)-N-ペルベリノール-エチルアミド並びに結合イソキノリン系アルカロイドの N, N', N''-トリエチレンジアミドチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている〕で示されるアルカロイドの新規誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩を製法に関し、一般式(II)



(II)

- 23 -

生じない。

式(II)のアルカロイド塩としては、ペルベリン、サングナリンの塩、特に塩酸塩、並びにクサノオウのアルカロイドの塩が該当する。

本発明方法は、アルカロイド塩を細胞剤と、好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温度で反応させることによつて実施させる。しかしまずアルカロイド塩基をチオ磷酸アミドと反応させ、その後反応生成物を塩に変えることもできる。細胞剤とアルカロイドとの化合物を有機溶剤中でその都度所望の酸と反応させるのが有利であり、その際造塩後、その都度の塩を沈澱させるか、又は水或いは陸水溶液と振盪することによつて水溶液中に抽出することが出来る。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明はこれに限定されるものではない。

例1

100mg (0.453mmol) のグリドニン(2-メチル-3'-ヒドロキシ-7, 8, 8', 7'-ビス-メチレンジオキセ-1, 2, 5, 4, 5', 4'-

- 25 -

特開昭53-41415 (24)

ヘキサヒドロ-(ナフト-1', 2': 3, 4-インキノリン)) (融点135℃) と220mg (0.534mmol) のチオ酢酸アミドとを65ml のベンゼンに溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤を除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。黄色結晶物として500mg のチオ酢酸トリ-(N-グリフィノール)-エチルアミドがえられる。収率17.86重量%(対理論値) 融点は121-123℃。

(3モルのグリフィニン+1モルのチオ酢酸アミド)

分析値 $C_{20}H_{21}N_3O_3$ PS として

計算値 S2.45, P2.57, N6.44 H5.79
C60.82%

実験値 C61.14, 61.38; H5.76, 5.77
N5.94, 5.83; S2.39, 1.89;
P2.40, 2.29%

例2

- 26 -

50mg (0.15mmol) のコブチジンと90mg (0.48mmol) のチオ酢酸アミドとを70ml 無水ジオキサン中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸した。えられた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を10mmHg の真空中でとばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムとで洗い37mg のチオ酢酸-ジ-(エチレンジイミド)-N-ベルベリノールエチルアミドが白色の結晶形で得られる。収率理論値に対し22.5%。

分析値 $C_{20}H_{27}N_3O_3$ PS として

計算値 C57.02, H5.16, N10.64,
P5.88, S6.08%

実験値 C56.98, H5.11, N10.37,
P5.64, S6.00%

例4

300mg (0.709mmol) のL-スバルティンと108mg (0.585mmol) のチオ酢酸アミドとをベンゼン21ml 中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。溶剤をとばし乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料をのぞく。

950mg (2.6mmol) のクレリトリンと120mg (0.534mmol) のチオ酢酸アミドとを50ml のクロロホルムにとかし、この混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。500mg のチオ酢酸-トリ-(N-クレリトリノール)-エチルアミドが褐色の固体としてえられる。収率理論値に対し28.04重量%、融点65-75℃

3モルのクレリトリン+1モルのチオ酢酸アミド
分析値 $C_{69}H_{70}N_3O_3$ PS として

計算値 C64.48, H5.40, N6.34, P2.41,
S2.49%

実験値 C64.92, 63.17; H5.37, 5.35;
N6.22, 5.69; P2.37, 2.49,
S2.35, 2.10%

エーテル中再結晶、融点75-79(3:1)

実験値 C62.69; N5.67, N6.85

例3

- 27 -

く。20mg の黄色樹脂状物が得られる。理論値に対し4:94重量%の収率である。

1モルのL-スバルティン+2モルのチオ酢酸アミド

分析値

実験値 C40.89, H6.51, N9.99,
S9.66%

例5

300mg (0.709mmol) のL-スバルティンと800mg (1.791mmol) のN,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-プロピレン隣接エステルジアミドとを65ml クロロホルム中、還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣をエーテルで注意深く洗い、未反応の原料をのぞく。280mg の白色固形物がえられる。理論値に対し収率35重量%。

1モルのL-スバルティン+2モル(N,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-プロピレン-隣接エステルジアミド)。

- 28 -

-114-

- 29 -

分析値

実験値 C 38.29 , 38.24 , H 7.01 , 7.01
N 8.76 , 8.74 ; P 8.41 , 8.52%

メタノール溶解性生成物の融点 57℃.

例 6

ケリドニウムマジスの遊離鹼アルカロイド(平均分子量 363.67) の 1g と 1g の N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドとを 50cc のクロロホルムにとかし遊離冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた生成物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。300 呎の淡褐色の固形目的物がえられる。収率 15 重量%

融点 80 ~ 85℃

156 ~ 160℃

(1-1) 1モルのケリドニウムマジスの遊離アルカロイド + 1モルの (N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

- 30 -

C 50.3 , H 5.12 , N 5.47 , P 4.73
Cl 13.8%

例 8

2580 呎 (7.30 mmol) のケリドニンと 1850 呎 (5.35 mmol) N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドとを用いて例 6 同様の反応を行う。2500 呎の白色結晶状の目的物がえられる。融点 270 ~ 274℃ 収率 88.69 重量%。

(1-1) 1モルのケリドニン + 1モルの (N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

分析 C₄₇H₇₄N₄O₁₁PCl₂ として

計算値 C 49.85 , H 5.98 , N 6.45 ,
P 4.76 , Cl 10.90%

実験値 C 50.72 , H 5.31 , N 5.41 , P 3.81 ,
80.21 , 5.24 , 5.37 , 3.67 ,
Cl 7.20%
7.35%

例 9

- 32 -

特開昭53-41415 (25)

分析

計算値 N 6.64 , P 4.89 , Cl 11.20%

実験値 C 48.70 , 48.46 , H 5.34 , 5.38 ;
N 5.71 , 5.74 ; P 3.95 , Cl 10.06%

例 7

2500 呎 (7.15 mmol) 、サンギナリン(融点 267℃) と 3230 呎 (11.87 mmol) の N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドを用いて例 6 同様の反応を行う。褐色固形の目的物 1000 呎がえられる。融点 274 ~ 276℃ 収率 33.74 重量%。

(1-1) 1モルのサンギナリン + 1モルの (N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

分析 C₁₇H₂₇N₃O₆PCl₂ として

計算値 C 51.60 , H 5.13 , N 6.69 , P 4.93 ,
Cl 11.29%

実験値 C 50.1 , H 5.10 , N 6.51 , P 4.81 ,
Cl 11.4, 2%

- 31 -

500 呎 (1.415 mmol) のプロトピンと 491.66 呎 (1.762 mmol) の N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミドとを用いる例 6 同様の反応を行う。

610 呎の白色結晶状目的物がえられる。融点 239 ~ 240℃ 収率 61.513%。

(2-1) 2モルのプロトピン + 1モルの (N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エステルジアミド

分析 C₄₇H₇₄N₄O₁₁PCl₂ として

計算値 C 55.24 , H 5.81 , N 5.48 , P 3.03
Cl 6.93%

実験値 C 56.14 H 5.25 N 4.85 P 2.98
55.89 5.22 4.69 2.95
Cl 9.10%
6.21%

例 10

650 呎 (1.779 mmol) のケレトリリンと 491.66 呎 (1.762 mmol) の N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン隣酸エ

- 33 -

ステルジアミドとを用いて例8同様の反応を行う。
520mgの褐色固形物がえられる。融点18.5〜
190℃ 収率45.847重量%。

(1-1) 1モルのケレトリリン+1モルの(N,
N'-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロ
ピレンジ酸エステルジアミド

分析 $C_{21}H_{39}N_4O_8, PCl_2$ として

計算値 C 52.19, H 5.63, N 6.51, P 4.80,
Cl 11.0%

実験値 C 50.98 H 5.24 N 6.06 P 4.25
51.67 5.31 6.32%

Cl 10.10

例11

700mg (1.995mmol)のアロクリプトピン
と566.6mg (2.05mmol)のN,N'-ビス-
(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸
エステルジアミドを用いて例8と同様の反応を行
う。

680mgの帯黄色結晶生成物がえられる。融点
158〜160℃ 収率81.31重量%。

- 34 -

分析値 C 56.76, H 4.93, N 6.09, P 3.36
Cl 7.70%

実験値 C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 3.11
Cl 7.98%

例13

70mg (0.175mmol)のコルヒチンと48mg
(0.337mmol)のチオジ酸アミドとを20ml
の700ホルムにとかし、混合物を還流冷却器を
付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混
合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥した殘
渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。
5.2mgのチオジ酸-ジ-(エチレンジイミド)-N-
コルヒチノールエチルアミドが帯黄固形物とし
て得られる収率理論値に対し45.217重量%

(1-1) 1モルのコルヒチン+1モルのチオホ
スホル酸アミド

分析 $C_{21}H_{37}N_4O_8, PS$ として

計算値 C 57.15, H 6.33, N 9.51, P 5.26,
S 5.44%

実験値 C 57.23, H 6.38, N 9.59, P 5.00

- 35 -

特開昭53-41415 (26)

(2-1) 2モルのアロクリプトピン+1モルの
(N,N'-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-
プロピレンジ酸エステルジアミド。

分析 $C_{40}H_{74}N_4O_{10}, PCl_2$ として

分析値 C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04,
Cl 6.96%

実験値 C 58.28, 54.84 H 6.27, 5.16,
N 5.40, 5.62, P 2.83, 2.51,
Cl 7.41; 5.26%

例12

50mg (0.156mmol)のコブチジンと150
mg (0.537mmol)のN,N'-ビス-(β-ク
ロルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エス
テルジアミドとを反応させる。

23mgの白色結晶状の目的物がえられる。収率
11.5重量%

(2-1) 8モルのコブチジン及び1モルのN,
N'-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロ
ピレンジ酸エステルジアミド。

分析 $C_{41}H_{77}N_4, PCl_2, O_{10}$ として

- 35 -

S 5.01%

C 57.14, H 6.31, N 9.48, P 5.70

S 5.69%

例14

60mg (0.15mmol)のコルヒチンと150mg
(0.54mmol)のN,N'-ビス-(α-クロ
ルエチル)-N', O-プロピレンジ酸エス
テルジアミドとを25mlクロロホルムにとかしその混合物
を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸す
る。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとば
す。乾燥殘渣を注意深くエーテルで洗い未反応の
原料を除く。90mgの白色結晶状の目的物がえら
れる。エーテル溶解部分の融点は39〜41℃

(1-1) 1モルのコルヒチン+1モルのN,
N'-ビス-(α-クロルエチル)-N', O-プロ
ピレンジ酸エステルジアミド

分析 $C_{21}H_{37}N_4, PCl_2, O_{10}$ として

分析値 C 51.32, H 6.23, N 5.19, P 4.59
Cl 10.44%

実験値 C 51.10, H 6.20, N 5.14, P 4.09

- 37 -

Cl 11.36%

例 15

1000 時の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と 400 時の L-スバリン硫酸塩とを 25 ml の蒸留水にとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。乾燥した残渣を任意深くエーテル及びクロロホルムで洗う。

1300 時の白色結晶状の目的物がえられる。融点 -240°C (分解) 収率理論値に対し 93 重量% (添付図面参照)

分析

分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.46%

CHCl₃ 溶解性 CHCl₃ + 水溶性

C 55.04 C 69.71

H 8.16 H 9.85

N 11.72 N 10.86

融点 275°C

例 16

- 38 -

500 時のプロトピンと 250 時の 5-フルオルウラシル(トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を用いて 480 時の白色結晶状の目的物がえられた。収率理論値に対し 64 重量%。

分析

分析値 C 35.57, H 2.88, N 11.04%

CHCl₃- 溶解性 C 59.11, H 4.88, N 4.38%
(融点 $195-197^{\circ}\text{C}$)

例 19

1000 時 アセチル-N-メチル-コルヒニンと 250 時の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を使用し 340 時のバウ色の結晶状目的物がえられる。

収率 理論値に対し 97 重量%、融点 275°C

分析値

実験値 C 21.25, H 2.02, N 11.60%

例 20

750 時の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩)と 1680 時の

- 40 -

特開昭53-41415 (27)

700 時のケリドニウムマシウスの総アルカロイド(平均分子量 353.87)と 250 時の 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)とを用い 190 時の黄褐色の結晶目的物を得た。収率は理論値に対し 20 重量%で、融点は $185-220^{\circ}\text{C}$ である。

分析

分析値

実験値 C 29.24, H 2.81, N 12.87%

例 17

700 時のケリドニンヒドロクロリドと 250 時の 5-フルオルウラシル(トリス-ヒドロメチル)-アミノメタン塩として)を用い 250 時の黄褐色結晶状目的物がえられた。収率 理論値に対し 26.5 重量%。

分析

分析値 C 37.99, H 3.51, N 9.01%

CHCl₃ 溶解性 C 56.04 H 4.78 N 3.18

融点 $118-119^{\circ}\text{C}$

例 18

- 39 -

のサンギナリンクロリドとを 25 ml の蒸留水に溶かし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。反応混合物を溜去し、乾燥した残渣を任意深くエーテルとクロロホルムで洗う。850 時の灰色の結晶性の生成物がえられた。このものを水で処理する。次回結果がえられる。

A) クロロホルム溶液を溜去することにより

実験値 C 62.77, H 4.48, N 3.88%

融点 107°C

B) 水溶液を溜去することにより

実験値 C 32.04, H 6.58, N 13.4%

融点 138°C 、 230°C

C) クロロホルム溶解性残渣

及び水溶性残渣

実験値 C 36.23, H 5.33, N 11.33%

例 21

750 時の 5-フルオロウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と 1750 時ケレトリンとを 25 ml の蒸留水にとかしその混合物を還流冷却器を付したコルベン中

- 41 -

特開昭53-41415 (28)

で2時間蒸餾する。乾燥残渣を注意深くエーテルとクロロホルムとで洗う。

1400gの暗色で結晶性の生成物で水処理されるものがえられる。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶解性生成物

実験値 C 67.1, H 4.76, N 4.08

融点 160℃

B) 水溶性生成物

実験値 C 37.41, H 6.54, N 14.88%

例22

750gの5-フルオロワラシル(トリス-(ヒドキシメチル)-アミノメタン塩として)と

1800gのペルベリン-HCl塩とを35g瓶溜水にとかし混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間蒸餾する。乾燥した残渣を注意深くエーテルとクロロホルムとで洗って水で洗う。

次の結果がえられる。

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.76%

融点 116-118℃

- 42 -

例24

11gのクロロホルム中130gのフルレン、45gのチオアール

3:1 融点 240-246℃

C 47.99, H 6.57, N 9.08 P 2.2, S 2.25

白色結晶融点 231-233℃

C 80.17, H 5.54, N 6.44, P 2.85

無色結晶融点 240-246℃

C 48.22, H 5.33, N 7.91 P 3.25

例25

12gのクロロホルム、180gのチンコミン、45gチオアール

融点 240-258℃ C 88.01, H 6.85, N 16.29, P 0.03, S 9.47

融点 48-46℃ C 45.73, H 6.64, H 19.21, P 12.73

例26

320gナルコチン、49gチオアール、10gクロロホルム。

- 44 -

B) 不溶解性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) クロロホルム溶解性及び水溶性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.88%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

例23-33

上記と同様に反応を行つた。以下に反応原料及び溶剤を記載する。

比率はその割合で(元素分析)原料が反応させられているものについてのものである。

例25

190gのアコニチン、45gのチオアールを20gのクロロホルム中で。2:1白色結晶 融点 197-200℃, C 60.30, H 7.22, N 4.39% P 2.09, S 2.18%

1:1 黄色結晶 融点 210-212℃ C 57.84, H 7.18, N 6.71, P 3.6, S 3.75

針状融点 190-192℃, C 54.83, H 6.98, N 8.74%

- 45 -

(1:1) 融点 225-228℃ C 55.34, H 5.69, N 9.52, P 4.99, S 5.29

例27

180gペフトリン、45gチオアール、9gクロロホルム

融点 116-120℃, C 57.02, H 7.91, N 6.99, P 5.9, S 4.0%

融点 108-120℃, C 56.72, H 7.80, N 5.79, P 3.25

融点 104-106℃, C 53.40, H 6.82, N 5.41, P 2.65

例28

200gピロカルピン HCl、50gメトトレキサート-Na (N-[P<[(2,4-ジアミノ-6-アテリジニル)-メチル]-メチルアミノ>-ベンゾイル)-グルタミン酸、7.5g水。室温での反応。

C 53.61, H 6.76, N 12.89%, 融点 175-180℃

C 52.22, H 6.70, N 12.82%, 融点 147-

- 46 -

-118-

特開昭53-41415 (29)

587C

(クロロホルム可溶性)、

C48.72, H6.41, N10.49%, 融点189~197℃

(水溶性)、

C50.77, H6.24, N10.86%, 融点147~167℃

(エーテル可溶性)

例89

クリン700mg、エンドキサン500mg、クロロホルム15ml、

1:2 C55.05, H6.20, N7.06%, P5.5, Cl11.67%, 融点268~270℃

例90

ナルコチンB50mg、エンドキサン500mg、クロロホルム9ml

C47.50, H5.67, N6.86, P5.98, Cl

14.51%, 融点143℃、クロロホルム可溶性。

C46.02, H5.52, N7.14, P6.11, Cl

16.02%, 融点78℃、エーテル可溶性

- 46 -

(1,4-ジ-〔N,N-(ジエチレン)-ホスファミド〕-ピペラジン) 0.12 Mmol (40mg) をクロロホルム12mlに溶かし、この混合物を遠隔冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、殘分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。こうして最終生成物30mgを得た。

分析値 $C_{22}H_{30}N_{10}P_2O_{12}$ として

計算値 C60.32%, H5.94%, N7.64%,

P5.38%

実験値 C61.11%, H5.93%, N7.18%,

P5.29%

例95

クレリトリン80mg (0.22 Mmol) 及びジピヌム40mg (0.12 Mmol) を用いて例1と同様に反応を実施する。こうして最終生成物32mgを得た。

 $C_{22}H_{30}N_{10}P_2O_{12}$ として

計算値 C63.78%, H5.57%, N7.74%,

P5.42%

- 48 -

例91

クレリニンHCl 100mg、メトトレキサート50mg、水7ml、3時間煮沸。沈殿を分別する。

C59.86, H5.16, N6.13%, 融点260~265℃

例92

プロトピン60mg、チオターバ45mg、クロロホルム12ml。収量36mg=理論量の54.5%

C44.72, H5.30, N17.77, P14.04, S12.71%, 融点45~47℃

例93

アトリプトピン50mg、チオターバ45mg、クロロホルム9ml。収量32mg=理論量の55.7%

C45.22, H5.36, N17.42%, 融点85~

88℃、

C57.11, H6.28, N10.69%, 融点115~

118℃、

針状晶、

例94

クレリニン0.22 Mmol (80mg) 及びジピヌム

- 47 -

実験値 C62.16%, H5.12%, N7.08%

P5.02%

例96

サンギナリン80mg (0.23 Mmol) 及びジピヌム40mg (0.12 Mmol) を用いて例94と同様に反応を行なう。36mgの最終生成物を得た。

 $C_{21}H_{24}N_{10}P_2O_{12}$ として

計算値 C63.57%, H4.65%, N8.03%,

P5.55%

実験値 C63.54%, H4.61%, N8.10%,

P5.21%

例97

クサノオウ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカロイド (平均分子量353) 120mg (0.34 Mmol) 及びジピヌム40mg (0.12 Mmol) を用いて例94により反応を行なう。27mgの最終生成物を得た。

計算値 N: 66.33%, P: 50.66%

実験値 N: 67.03%, P: 28.92%

例98

- 49 -

特開昭53-41415 (30)

クレリニン 0.32 Mmol (120 等) 及びチオジビ
ス 0.18 Mmol (70 等) をクロロホルム 12 ml
に溶かし、混合物を還流冷却器付きフラスコ中で
2 時間蒸餾する。得られた混合物を活性炭で脱色
し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエ
ーテルで洗滌して、未反応の出発物質を除去する。
56 等の最終生成物を得た。

$C_{22}H_{10}N_{10}P_2S_2O_{20}$ として

計算値 C 59.28%, H 5.84%, N 7.51%,
P 3.52%, S 3.4%,

実験値 C 59.02%, H 5.79%, N 7.27%,
P 3.03%, S 3.01%

例 39

クレリトリン 120 等 (0.33 Mmol) 及びチオジ
ビス 0.18 Mmol (70 等) を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。49 等の最終生成物を得た。

$C_{24}H_{10}N_{10}P_2O_2O_{20}$ として

計算値 C 62.86%, H 5.47%, N 7.61%,
P 3.36%, S 3.46%

実験値 C 61.87%, H 5.12%, N 7.36%,

- 50 -

し、還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間蒸餾する。
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去す
る。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗滌して、
未反応の出発物質を除去する。37 等の最終生成
物を得た。

$C_{11}H_{11}N_1PO_{11}$ として、

計算値 C 62.63%, H 5.77%, N 7.16%,
P 3.16%

実験値 C 62.18%, H 5.69%, N 6.98%,
P 2.97%

例 43

クレリトリン 120 等 (0.33 Mmol) 及びベンゼ
タヒニム 96 等 (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同
様に反応を行なう。42 等の最終生成物を得
た。

$C_{22}H_{11}N_9PO_{11}$ として

計算値 C 68.89%, H 5.42%, N 7.24%,
P 3.20%

実験値 C 64.71%, H 5.09%, N 8.92%,
P 2.96%

- 52 -

P 3.04%, S 3.17%

例 40

サンギナリン 120 等 (0.34 Mmol) 及びチオ
ジビス 0.18 Mmol (70 等) を用いて例 5 と同
様に反応を行なう。31 等の最終生成物を得る。
 $C_{22}H_{14}N_{10}P_2S_2O_{20}$ として

計算値 C 62.22%, H 4.76%, N 7.88%,
P 3.48%, S 3.61%

実験値 C 62.02%, H 4.71%, N 7.80%,
P 3.37%, S 3.52%

例 41

クサノオウ (Chelidonium majus L.) の全アルカロ
イド (平均分子量 353) 160 等 (0.45 Mmol)
及びチオジビス 0.18 Mmol (70 等) を用いて例 5 と同様に反
応を行なう。85 等の最終生成物を得た。

計算値 N 52.68%, P 23.27%, S 24.09%

実験値 N 50.16%, P 20.97%, S 21.99%

例 42

クレリニン 0.32 Mmol 及びベンゼタヒニム 96
等 (0.41 Mmol) をクロロホルム 12 ml 中に溶か

- 51 -

例 44

サンギナリン 120 等 (0.34 Mmol) 及びベン
ゼタヒニム 96 等 (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同
様に反応を行なう。49 等の最終生成物を得た。
 $C_{11}H_{11}N_1PO_{11}$ として

計算値 C 63.53%, H 7.73%, N 7.26%,
P 3.21%

実験値 C 62.17%, H 7.07%, N 7.01%,
P 2.99%

例 45

クサノオウ (Chelidonium majus L.) の全アルカ
ロイド 170 等 (0.48 Mmol) (平均分子量 353)
及びベンゼタヒニム 96 等 (0.41 Mmol) を用
いて例 9 と同様に反応を行なう。21 等の最終生
成物を得た。

計算値 N 69.33%, P 30.66%

実験値 N 67.49%, P 28.57%

例 46

クレリニン 0.107 Mmol (40 等) 及びトリ
ムシコン (1, 2, 4-トリアジリジノ-ベンゾ

- 53 -

特開昭53-41416 (31)

キノン) 0.086 Mmol (20 滴) をクロロホルム 12 ml に溶かし、還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間微沸する。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注量深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。18 滴の最終生成物を得た。

$C_{11}H_7N_3O_{11}$ として

計算値 C 64.27%、H 5.69%、N 6.24%

実験値 C 64.20%、H 5.65%、N 6.10%

他の溶剤、例えばベンゼンを用いてもこの反応は実施できる。

例 47

クレトリリン 40 滴 (0.114 Mmol) 及びトリアムシコン 20 滴 (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 16 滴を得た。

分析 $C_{11}H_7N_3O_{11}$ として

計算値 C: 67.86%、H: 5.31%、N: 5.53%

実験値 C: 67.12%、H: 5.12%、N: 5.98%

例 48

- 44 -

クロロホルム 12 滴

3 モルの $C_{11}H_7N_3O_{11} \cdot 3H_2O + 1$ モルの $C_6H_5N_3PS$ = $C_{11}H_{11}N_3O_{11}PS$ として、

計算値 C: 53.57%、H: 6.62%、N: 4.97%、
P: 1.83%、S: 1.89%

実験値

C	H	N	P	S
55.78%	5.70%	4.00%	2.55%	2.7%
53.51%	6.60%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	5.78%	3.49%	

例 51

250 滴のピロカルピン、 $C_{11}H_7N_3O_{11}$ 、45 滴のチオターペ $C_6H_5N_3PS$ 、10 ml クロロホルム

分析 3 モル $C_{11}H_7N_3O_{11} + 1$ モル $C_6H_5N_3PS$ = $C_{11}H_7N_3C_6PS$ として
C 57.86%、H 7.46%、N 15.48% ; P 3.80%
S 3.95%

実験値 C 57.48%、H 7.39%、N 15.12%
P 3.74%、S 3.8%

$C_{18}H_{13}N_4O_{11}$ 、H 7.50%、N 15.35%

- 45 -

サンギナリン 40 滴 (0.114 Mmol) 及びトリアムシコン 20 滴 (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 17 滴を得た。

$C_{11}H_7N_3O_{11}$ として

計算値 C: 67.59%、H: 4.86%、N: 6.56%

実験値 C: 67.10%、H: 4.49%、N: 6.47%

例 49

クサノオウの全アルカロイド (平均分子量 355) 40 滴 (0.113 Mmol) 及びトリアムシコン 20 滴 (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応させる。こうして最終生成物 18 滴を得た。
分析

計算値 N: 6.51%

実験値 N: 6.12%

以下の実施例では、前記のように実施する。反応成分及び分析結果だけを示す。

例 50

ナルセイン	$C_{11}H_7NO_4$	150 滴
チオターペ	$C_6H_5N_3PS$	45 滴

- 55 -

P 1.54%

例 52

180 滴スコボラエン HBr $C_{11}H_7BrNO_4$ 45 滴
チオターペ $C_6H_5N_3PS$ 、12 ml クロロホルム

分析結果

実験値 C 57.26、H 5.05、N 5.81、P 3.15

例 53

9 滴 (0.036 Mmol) エリブチレン、15 ml (0.079 Mmol) チオターペ、例 1 と同じ様に反応を行う。溶剤としてはクロロホルムを用いる。

分析結果

実験値 C 70.21、H 5.67、N 13.64

例 53 - (b)

7 滴 (0.021 Mmol) のステロビン、15 滴 (0.079 Mmol) のチオターペ、を原料とし溶剤としてクロロホルムを使用し例 1 と同様に反応を行う。黄白色の生成物がえられる。

実験値 C 56.17、H 5.52、N 10.98%

例 54

7 滴 (0.067 Mmol) ケリジマリリン、18 滴 (

- 57 -

0.079 Mmol) チオカーバを用いて例1同様の反応を行う。有機溶剤としてクロロホルムを使用する。

分析結果

分析値 C 66.16、H 4.54、N 5.93%

例 55

200 ㎎ (1.029 Mmol) のカフェイン、45 ㎎ (0.237 Mmol) のチオ酢酸トリエチレンイミドを7 ㎖のクロロホルム中で4時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶媒をとばす。残渣をエーテルで洗い白色結晶としてチオ酢酸トリ-(N-カフェインエチルアミド) 290 ㎎がえられる。融点 110-112℃、215-216℃ カフェイン：チオ酢酸トリエチレンイミド=3:1。

分析 $C_{29}H_{42}N_4PSO_4$

計算値 C 46.88、H 5.48、N 27.22、P 4.01、S 4.15

実験値 C 47.37、H 5.44、N 27.26

P 4.02、S 4.15

- 58 -

レンイミドが淡灰色生成物としてえられる。融点 44-45℃

コブチジン：チオホスホル酸トリエチレンイミド=1:1

分析 $C_{18}H_{27}N_4PO_4S$ として

計算値 C 57.02、H 5.16、N 10.64、P 5.88、S 6.08

実験値 C 55.94、H 5.12、N 11.10、P 5.89、S 6.10

例 56

200 ㎎ ケロフィレンHCl、1 ㎖ POCl₃の混合物を2ヶ月間放置、目的物をエーテルから再結晶する。融点 115-120℃

分析結果

実験値 C 29.75、H 4.41、N 1.69

例 59

100 ㎎ ケロフィレンHCl と 1 ㎖ PSCl₃の混合物を2ヶ月間放置する。融点 60-62℃の目的物がえられる。融点 60-62℃

実験値 C 18.12、H 4.34、N 1.01

- 60 -

特開昭53-41415 (32)

例 56

100 ㎎ (0.184 Mmol) レセルビンと90 ㎎ (0.475 Mmol) チオ酢酸トリエチレンイミドとを5 ㎖のクロロホルム中で2時間煮沸する。得られる混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗いベンゾールで再結晶する。融点 110-120℃。レセルビン対チオ酢酸トリエチレンイミド=1 融点 110-120℃

分析結果 $C_{12}H_{11}N_4PSO_4$ として

計算値 C 61.48、H 6.89、N 6.97、P 2.2、S 2.27

例 57

14 ㎎ (0.041 Mmol) コブチジン (融点 300℃) 及び45 ㎎ (0.237 Mmol) チオ酢酸トリエチレンイミドとを5 ㎖ベンゾール中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗う。12 ㎎のチオ酢酸-ジ-(エチレンイミド)-N-コブチジンエチ

- 59 -

場合により自体制癌作用を有するアルカロイド化合物は、その他の制癌剤又は別の薬品含有有機化合物と反応させて、えられた生成物を医薬として使用出来る塩にすることができる。

アルカロイドとしては下記のものが例示できる。ビスベンジルイソキノリン-アルカロイド、アポルフィン-ベンジルイソキノリン-アルカロイド、イボガーアルカロイド、インドール-インドリン-アルカロイド、トロボロン-アルカロイド、イソキノリン-アルカロイド、インドール-イソキノリン-アルカロイド、インドール-アルカロイド、キノリン-インドリジリン-アルカロイド、ピロリン-アルカロイド、ピロリジジン-アルカロイド、アクリジン-アルカロイド、フェナントロインドリジジン-アルカロイド、イミダゾール-アルカロイド、キノリジジン-アルカロイド、キナゾロン-アルカロイド、ベンザゼピン-アルカロイド、ステロイド-アルカロイド、脂肪族ジアミノアミド及びその他のアルカロイド。

例 60

- 61 -

特開昭53-41415(33)

20gのビンカロイコブラスチンサルフェート（ビン
ブラスチンサルフェート）及び4.5gのチオ酢
酸アミド（チオターパ）を7mlのクロロホルムに
溶かし混合物を還流冷却器を有するコルベン中に
2時間加熱する。次いで混合物を熱い中に通過し
クロロホルムが完全にとぶまで放流する。乾燥し
た残渣を注意深くエーテルで洗う。この残渣を1
mlのクロロホルムにとかし、エーテルを少しづつ
加えて結晶を析出させる。この結晶を還流ベン
ゾールとエーテルとで注意深く洗う。こうして
1.2gの白色結晶性の目的物がえられる。収率
18.48重量% 融点220-230℃で着色と分
解が起る

融点 245-250℃

分析結果 $C_{22}H_{14}N_2O_4PS_2$ として

計算値 C55.8、H6.66、N8.76、P2.70

実験値 C55.11、H6.51、N8.74、P2.74

1モルのビンカロイコブラスチンを2モルのチ
オ酢酸アミドと反応させ（ $n=1, 2, 3, 4$ ）
ベンゾールから再結晶させる。融点188-

- 62 -

クロロホルム溶解 融点220-231℃

265-272℃

実験値 C64.28、H6.16、N6.77、

P2.59、S2.41、Cl1.30%

2.42

エーテル溶解性 融点238-262℃

実験値 C56.22、H6.51、N10.63

メタノール+アルコール溶解 融点286-290℃

実験値 C56.59、H5.77、N7.48

不溶性物 融点260-275℃

実験値 C57.27、H5.85、N7.74%

アルコール溶解 融点

実験値 C54.07、H5.64、N6.91、

P3.47、S3.36、Cl1.75%

3.35

4 図面の簡単な説明

添付図面は実施例1でえられた生成物の
物理的性質を示す説明図である。

代理人 弁理士 砂 川 五

印 係か1号

- 64 -

156℃

分析結果

実験値 C58.36、H6.62、N7.37

例61

70gのクリンと4.5gのチオ酢酸アミドとを
1.2mlのクロロホルムに溶かし混合物を還流冷却
器を付したコルベン中で2時間加熱する。次いで
混合物を活性炭で脱色し熱時通過し溶剤をとばす。
乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の
チオターパを除去する。エーテルを傾斜し残渣を
溶かし結晶する。（再結晶）

2.2gのチオ酢酸-トリ-（N-クリン）-エー
ルアミドが白色結晶性物質としてえられる。収
率29.13重量% 融点168-172℃

ベンゾールに溶解するもの

分析結果 $C_{116}H_{118}N_2O_{11}PS$ として

計算値 C69.36、H6.38、N6.38、

P1.57、S1.63%

実験値 C68.96、H6.34、N6.27、

P1.79、S1.63%

- 63 -

手続補正書（方式）

昭和52年10月25日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1 事件の提示

昭和52年特許願第76425号

2 発明の名称

新規創薬剤の製法ノ

3 補正をする者

事件との関係：特許出願人

住所 オーストリア国1160ウィーン、アルネト
ガッセ70/6

氏名 パシリイ、ノビシキー

4 代理人

住所 〒150 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 弁理士(6334) 砂 川 五

住所 同 所

氏名 弁理士(6403) 砂 川 五

5 補正命令の日付

昭和52年9月3日

（送達日：昭和52年9月27日）

6 補正の対象

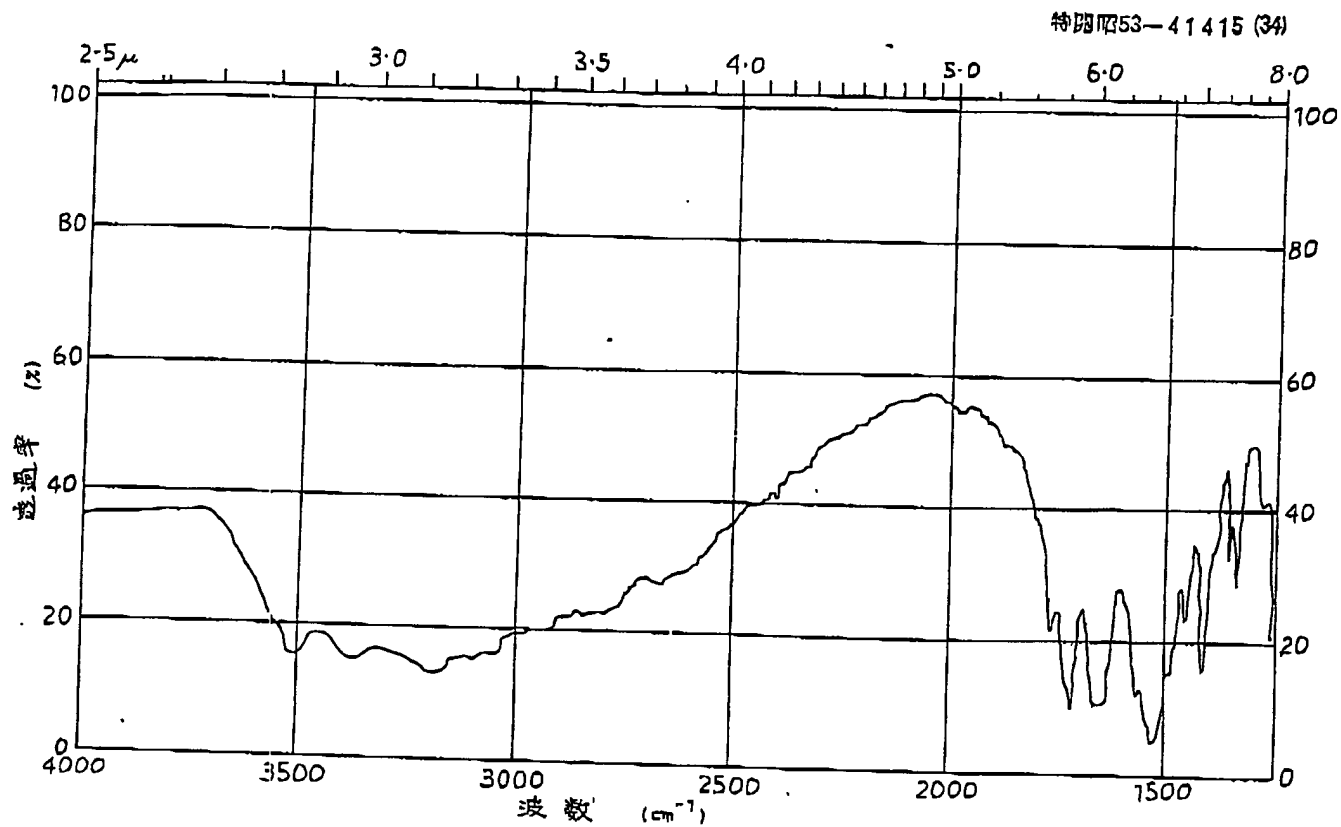
図面並びに図解及び住所を証明する書面

7 補正の内容

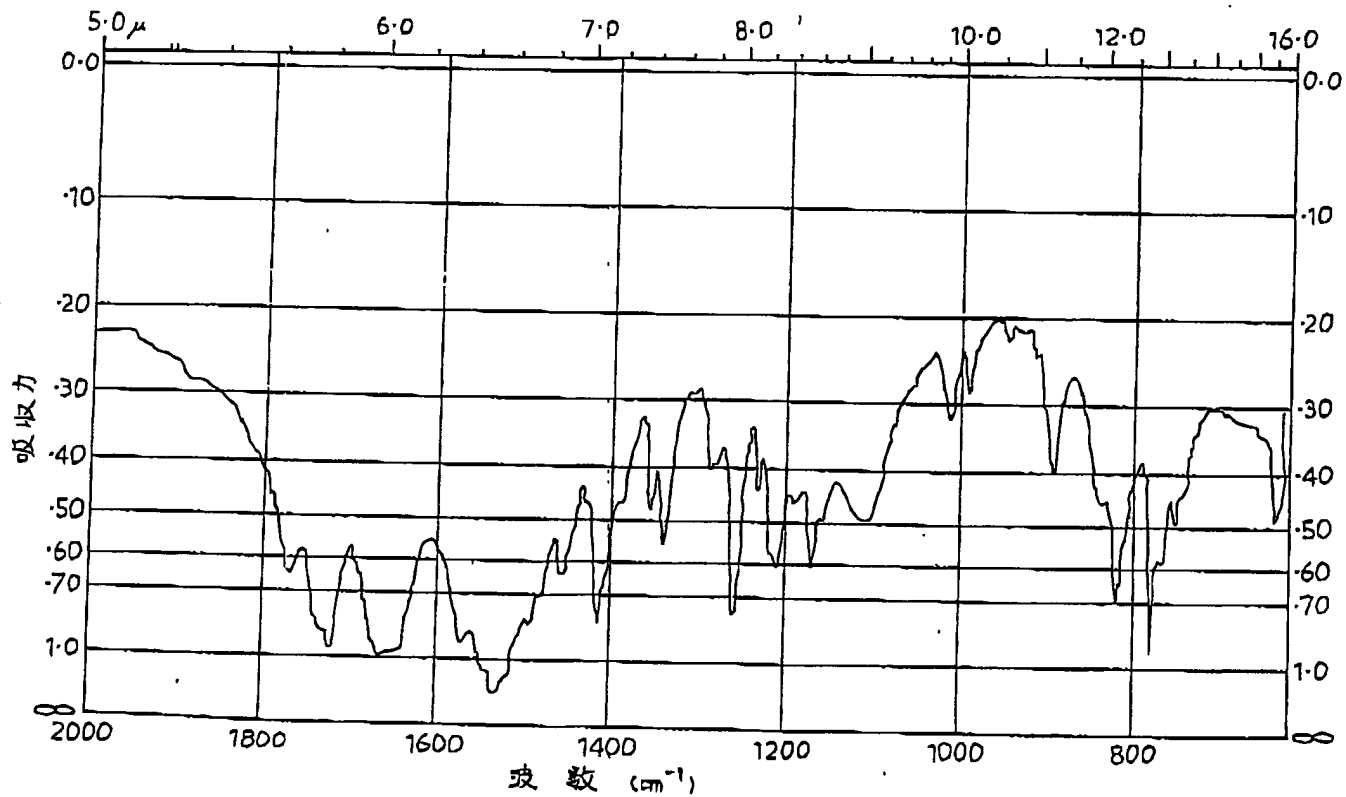
(1) 別紙のとおり

(2) 昭和54年4月4日「特許図面」第1回及び
第2回」に、訂正す。

- 123 -



第 1 図



第 2 図